202342540

(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 202342540 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112109985 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/14 日本 2016-050095

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72)發明人：木下恭子 KINOSHITA, YASUKO (JP) ；川合由美子 KAWAI, YUMIKO (JP) ；恒成利明 TSUNENARI, TOSHIAKI (JP) ；石黒敬弘 ISHIGURO, TAKAHIRO (JP) ；遠藤美香 ENDO, MIKA (JP) ；佐野祐治 SANO, YUJI (JP)

(74)代理人：洪澄文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：36 共 730 頁

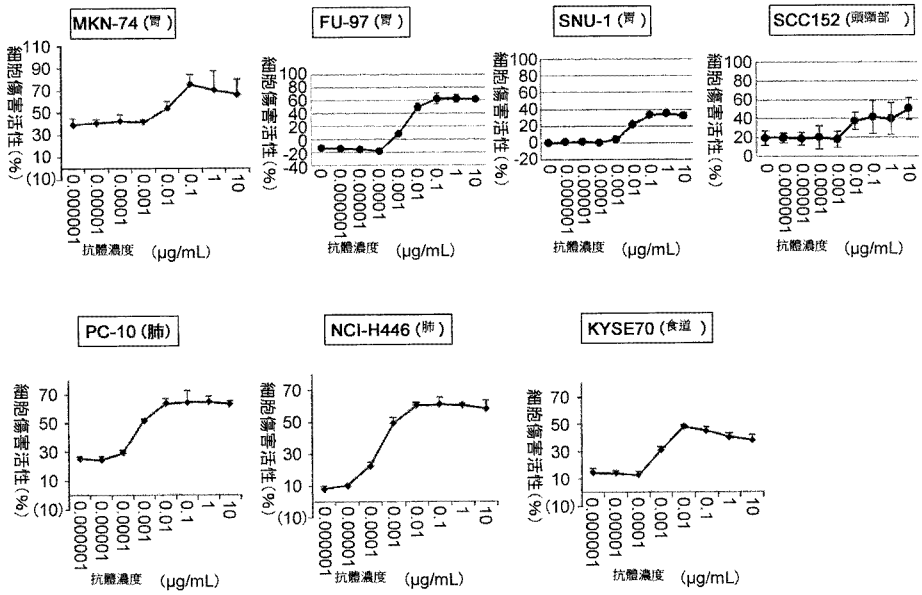
(54)名稱

用於癌之治療的細胞傷害誘導治療劑

(57)摘要

本發明提供一種抗癌劑，包括能夠使含有會結合於 Glypican3 之抗體可變區之域與含有會結合於 T 細胞受體複合體之抗體可變區之域對於兩抗原之親和性提高之有共通 L 鏈的雙專一性抗體作為有效成分，並提供以該雙專一性抗體作為有效成分之用於和其他抗癌劑併用的醫藥組合物。該雙專一性抗體有高產生效率，且係具有強抗腫瘤活性及安全性與優良之藥物動力學的新分子，期待適用在各式各樣的癌。

指定代表圖：


MKN-74 (胃)
FU-97 (胃)
SNU-1 (胃)
SCC152 (頭頸部)
PC-10 (肺)
NCI-H446 (肺)
KYSE70 (食道)
細胞傷害活性 (%)
抗體濃度 (μg/mL)

第1-1圖

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於癌之治療的細胞傷害誘導治療劑

【中文】

本發明提供一種抗癌劑，包括能夠使含有會結合於Glypican3之抗體可變區之域與含有會結合於T細胞受體複合體之抗體可變區之域對於兩抗原之親和性提高之有共通L鏈的雙專一性抗體作為有效成分，並提供以該雙專一性抗體作為有效成分之用於和其他抗癌劑併用的醫藥組合物。該雙專一性抗體有高產生效率，且係具有強抗腫瘤活性及安全性與優良之藥物動力學的新分子，期待適用在各式各樣的癌。

【指定代表圖】　第1-1圖

【代表圖之符號簡單說明】　無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於癌之治療的細胞傷害誘導治療劑

【技術領域】

【0001】　本發明係關於多專一性抗原結合分子及其利用等。

【先前技術】

【0002】　抗體在血漿中之安定性高、副作用也少，因此作為醫藥品受到重視(非專利文獻1及非專利文獻2)。抗體不只有結合於抗原之作用、致效劑作用、拮抗劑作用，尚已知會誘導ADCC(Antibody Dependent Cytotoxicity：抗體依存性傷害活性)、 ADCP(Antibody Dependent Cell Phagocytosis：抗體依存性細胞吞噬作用)、CDC(Complement-Dependent Cytotoxicity:補體依存性細胞傷害活性)這些利用效應子細胞之細胞傷害活性(也稱為效應子機能)，並發揮針對癌細胞之抗腫瘤效果(非專利文獻3)。藉由使抗體之Fc區結合於存在於NK細胞或巨噬體等效應子細胞上的Fc受體，使得該等效應子細胞對於抗體所結合之標靶癌細胞發揮之細胞傷害，為ADCC。補體複合體會結合於抗體之構造中所存在之補體結合部位。存在於該複合體中之補體成分會在抗體所結合之細胞之細胞膜上形成孔，藉此促進水或離子流入細胞內並引起細胞受破壞的細胞傷害，為CDC。至今已有多種呈現優異之抗腫瘤效果之治療用抗體作為癌治療為目的之醫藥品被開發出來(非專利文獻4)，但既有的治療用抗體雖認為具有優異的作用，但是藉由如此的抗體的投予獲得之治療成績尚未令人滿意。

【0003】　抗體為了展現ADCC、ADCP、CDC，抗體之Fc區必須和NK細胞、巨噬體等效應子細胞存在之抗體受體(FcγR)及各種補體成分結合。於人，就FcγR之蛋白質家族而言，有人報告了:FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa、FcγRIIIb

之同功型(isoform)，其各自的副型(allotype)也有人報告 (非專利文獻5)。該等同功型之中，FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa在細胞內域(domain)帶有稱為ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) 之域，會傳達活化信號。另一方面，只有FcγRIIb在細胞內域帶有稱為ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) 之域，並抑制信號傳達。已知所有的FcγR均會因免疫複合體等而交聯(crosslink)而傳達信號(非專利文獻6)。實際上，當抗體對於癌細胞發揮效應子機能時，在癌細胞膜上結合之多個抗體之Fc區，效應子細胞膜上之FcγR會成為簇集，以效應子細胞傳達活化信號。其結果，會發揮殺細胞效果，但此時FcγR之交聯會受限於存在癌細胞附近的效應子細胞，故免疫活化只在癌細胞局部發生。(非專利文獻7)

【0004】 天然型之免疫球蛋白係以可變區和抗原結合，並以不變區和FcγR、FcRn、FcαR、FcεR這些受體、補體結合。於IgG之Fc區交互作用之結合分子之一即FcRn會和抗體之重鏈各結合1分子，故據報告:針對IgG型之抗體1分子會結合2分子之FcRn。但是FcγR 和FcRn等不同，FcγR是於抗體之鉸鏈區及CH2域交互作用，針對IgG型之抗體1分子只結合1分子(非專利文獻8)。又，通常天然型之IgG型之抗體係利用其可變區(Fab)認識1個抗原決定基並結合，故只能結合於1個抗原。另一方面，已知癌、發炎涉及多種蛋白質，有時蛋白質彼此會串音(crosstalk)。例如，於免疫疾病，已知涉及數種發炎性細胞介素(TNF、IL1、IL6)(非專利文獻9)。又，已知癌獲得藥劑耐性之機制之一為活化其他受體(非專利文獻10)。在如此的情形，認識1個抗原決定基之通常之抗體無法妨礙多數蛋白質。

【0005】 作為妨礙多數標靶之分子，已有人研究以1分子結合2種以上之抗原之抗體(Bispecific抗體，雙專一性抗體)。藉由改良天然型之IgG型之抗體，可賦予向不同的2個抗原(第1抗原與第2抗原)之結合活性(非專利文獻11)。所以，不只有以1個分子中和2種以上之抗原之作用，尚有藉由將帶有細胞傷害活性之細

胞和癌細胞予以交聯而提高抗腫瘤活性之作用。至今，就Bispecific抗體之分子形態而言，已有人報告:在抗體之N末端、C末端附加抗原結合部位之分子(DVD-Ig、scFv-IgG)、抗體之2個Fab區具有不同序列之分子(共通L鏈Bispecific抗體及混成融合瘤(hybridhybridoma))、一個Fab區認識2個抗原之分子(Two-in-one IgG)、CH3區之迴圈部位成為新抗原結合部位之分子(Fcab)(非專利文獻12及非專利文獻13)。Bispecific抗體皆以Fc區和FcγR交互作用，故保存抗體之效應子機能。因此針對Bispecific抗體認識之任一抗原，會和FcγR同時結合，並對於表現抗原之細胞呈現ADCC活性。

【0006】 Bispecific抗體所認識之抗原若均為在癌專一性地表現的抗原，則結合於任一抗原均對於癌細胞顯示細胞傷害活性，能期待比起認識一個抗原的通常的抗體醫藥品有更有效率的抗腫瘤效果。但是Bispecific抗體所認識之抗原之中若有任一抗原在正常組織也表現時、為表現於免疫細胞之細胞時，會因為和FcγR之交聯而造成正常組織之傷害、細胞介素之放出 (非專利文獻14)。其結果誘導強副作用。

【0007】 作為Bispecific抗體之一，從1980年代已知有將T細胞作為效應子細胞而動員之細胞傷害作為其抗腫瘤效果之機制的抗體即T細胞重定向抗體(T cell-redirecting抗體) (非專利文獻15、16、17)。和將NK細胞、巨噬體作為效應子細胞而動員之ADCC作為其抗腫瘤效果之機制的抗體不同，T細胞重定向抗體係針對T細胞上之T細胞受體(TCR)複合體之構成次單元之任一者的抗體，尤其是包括結合於CD3 epsilon鏈之抗體、與結合於標靶癌細胞上之抗原之抗體的bi-specific抗體。T細胞重定向抗體藉由同時結合於CD3 epsilon鏈與癌抗原，使T細胞接近癌細胞。其結果，據認為因T細胞帶有的細胞傷害作用對於癌細胞發揮抗腫瘤效果。

【0008】 已知係作為T細胞重定向抗體之一之Catumaxomab，以2個Fab分

別和在癌抗原(EpCAM)與T細胞表現之CD3ε鏈結合。Catumaxomab藉由同時結合癌抗原與CD3ε，會誘導T細胞所為之細胞傷害活性，藉由同時結合於癌抗原與FcγR，會誘導NK細胞、巨噬體等抗原提示細胞所致之細胞傷害活性。藉由利用2種細胞傷害活性，Catumaxomab進行腹腔內投予時，在惡性腹水症顯示高治療效果，於歐洲已獲認可(非專利文獻18)。又，已有人報告利用Catumaxomab投予而出現對於癌細胞反應之抗體之例，顯見會誘導獲得免疫(非專利文獻19)。由此結果，可期待具有T細胞所致之細胞傷害活性以及介由FcγR之NK細胞、巨噬體等細胞所致作用兩者之抗體(尤其稱為三官能(trifunctional)抗體)能有強抗腫瘤效果與獲得免疫誘導，故受人重視。

【0009】 但是trifunctional抗體即使在癌抗原不存在時仍會同時結合於CD3ε與FcγR，故即使於癌細胞不存在的環境仍會使表現CD3ε之T細胞與表現FcγR之細胞交聯，而大量產生各種細胞介素。由於如此的癌抗原非依存性的各種細胞介素的產生誘導，目前，trifunctional抗體之投予限於腹腔內(非專利文獻20)，由於嚴重的細胞介素風暴(storm)樣的副作用，極難進行全身投予。實際上，在對於非小細胞肺癌患者進行catumaxomab之全身投予所為之第一期臨床試驗，係以5μg/body的極低用量作為最大容許投予量，據報告更多用量的投予會引起各種嚴重的副作用 (非專利文獻21)。

如上，習知技術之Bispecific抗體，因為第一抗原即癌抗原(EpCAM)與第二抗原即CD3ε之兩者的抗原會同時結合於FcγR，故在分子結構上不可能避免FcγR與第2抗原之CD3ε之同時結合所致的如此的副作用。

【0010】 另一方面，由於BiTE(bispecific T-cell engager)與catumaxomab不同，不具有對抗Fcγ受體之結合部位，所以，不會發生癌抗原非依存地表現於T細胞與NK細胞或巨噬體等之受體交聯的情形。是以，顯示當投予catumaxomab時觀察到的癌抗原非依存性的細胞介素的誘導並不會發生。但是BiTE係欠缺Fc

區之低分子量型之改造抗體分子，故比起通常使用於當做治療用抗體的IgG型抗體，會存在對於患者投予之BiTE的血中半衰期顯著短的問題。實際上，對於活體投予之BiTE之血中半衰期據顯示為數小時左右(非專利文獻22、23)，於blinatumomab之臨床試驗係使用迷你泵浦持續進行靜脈內投予，而投予blinatumomab。如此的投予對於患者不僅是便利性顯著不佳的投予法，而且也存在由於機器故障等造成的醫療事故的風險，不能稱得上是理想的治療方法。

【0011】 近年來，藉由使用對於FcγR之結合活性減小的Fc區，已提供:維持BiTE帶有之強抗腫瘤活性、及不誘導癌抗原非依存性細胞介素風暴等這些在安全性上優良之性質，而且帶有長血中半衰期之新的多胜肽聯合體 (專利文獻1)。

另一方面，使習知技術之雙專一性抗體表現時，係使2種H鏈與2種L鏈表現，故其組合據認為有10種組合。其中，有目的之結合專一性之組合為1種。故，為了取得目的之雙專一性抗體，須從10種抗體精製出1種目的抗體，效率極差且困難。

作為解決此問題之方法，已有人報告:藉由對於IgG之H鏈之CH3區施加胺基酸取代，而使異種H鏈之組合，例如使對抗抗原A之H鏈與對抗抗原B之H鏈優先分泌之方法(專利文獻2、3、4、5、6、7及非專利文獻24、25)。此等據報告有:利用 "knob；突起"與"hole；空隙"之物理性障礙之方法、利用電荷排斥之方法。

為了以更良好效率獲得目的分子，據報告:使用即便胺基酸序列相同，仍可結合於2種不同抗原之L鏈之方法(專利文獻8、9)。但是由於使用共通L鏈，對於抗原之親和性(affinity)可能大幅降低，難找出維持向抗原之親和性的共通L鏈。

【0012】 BiTE中，Blinatumomab已於急性淋巴性白血病(ALL)獲認可，以非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)等血液癌作為對象之臨床試驗也正進行。同樣針對CD33之BiTE即AMG330也已開始了以急性骨髓性白血病(AML)為對象之臨床試驗。以固體癌作為對象之BiTE之開發也已進行。針對

CEA之BiTE即AMG211、針對EpCAM之BiTE即AMG110、針對PSMA之BiTE即AMG212等臨床試驗正進行中。但是BiTE對於固體癌之反應性，於目前尚未獲證明(非專利文獻26)。

【0013】 近年來，將以CTLA-4、PD-1、PD-L1等免疫檢查點(immune checkpoint)分子作為標靶之抑制劑為代表之免疫治療藥之藥效已在臨床獲證明。但是該等藥劑並不是對於全部患者皆有效，需要藥效更增強。關於將免疫療法彼此併用，在黑色素瘤中，Nivlolumab、Ipilimumab之併用已被認為相較於ipilimumab單劑，藥效有所增強(非專利文獻27)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0014】

[專利文獻1] WO2012/073985

[專利文獻2] WO96/27011

[專利文獻3] WO2006/106905

[專利文獻4] WO2007/147901

[專利文獻5] WO2009/089004

[專利文獻6] WO2010/129304

[專利文獻7] WO2013/065708

[專利文獻8] WO98/050431

[專利文獻9] WO2006/109592

[非專利文獻]

【0015】

[非專利文獻1] Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1073-1078

[非專利文獻2] Eur J Pharm Biopharm. (2005) 59 (3), 389-396

[非專利文獻3] Drug Des Devel Ther (2009) 3, 7-16

[非專利文獻4] Clin Cancer Res. (2010) 16 (1), 11-20

[非專利文獻5] Immunol. Lett. (2002) 82, 57-65

[非專利文獻6] Nat. Rev. Immunol. (2008) 8, 34-47

[非專利文獻7] Ann. Rev. Immunol. (1988). 6. 251-81

[非專利文獻8] J. Bio. Chem., (20001) 276, 16469-16477

[非專利文獻9] Nat. Biotech., (2011) 28, 502-10

[非專利文獻10] Endocr Relat Cancer (2006) 13, 45-51

[非專利文獻11] MAbs. (2012) Mar 1, 4(2)

[非專利文獻12] Nat. Rev. (2010) 10, 301-316

[非專利文獻13] Peds (2010), 23(4), 289-297

[非專利文獻14] J. Immunol. (1999) Aug 1, 163(3), 1246-52

[非專利文獻15] Nature (1985) 314 (6012), 628-31

[非專利文獻16] Int J Cancer (1988) 41 (4), 609-15.

[非專利文獻17] Proc Natl Acad Sci USA (1986) 83 (5), 1453-7

[非專利文獻18] Cancer Treat Rev. (2010) Oct 36(6), 458-67

[非專利文獻19] Future Oncol. (2012) Jan 8(1), 73-85

[非專利文獻20] Cancer Immunol Immunother. (2007) 56(9), 1397-406

[非專利文獻21] Cancer Immunol Immunother. (2007) 56 (10), 1637-44

[非專利文獻22] Cancer Immunol Immunother. (2006) 55(5), 503-14

[非專利文獻23] Cancer Immunol Immunother. (2009) 58(1), 95-109

[非專利文獻24] Protein Engineering. (1996) vol.9, p.617-621

[非專利文獻25] Nature Biotechnology. (1998) vol.16, p.677-681

[非專利文獻26] Immunological Reviews. (2016) vol.270, p.193-208

[非專利文獻27] N Eng J Med (2015) vol.373, p.23-34

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

【0016】 本發明有鑑於上述情況，目的為提供:為使T細胞接近目標癌細胞，藉由T細胞所為之對於包括Glypican3表現細胞之目標癌組織之細胞傷害活性來治療癌且含有產生效率高之分子型即多專一性抗原結合分子作為有效成分之抗癌劑。且本發明之目的為提供使用了前述多專一性抗原結合分子與其他藥劑之併用療法。

(解決課題之方式)

【0017】 本案發明人等找到:一種新的多專一性抗原結合分子，找到使含有結合於Glypican3之抗體可變區之域與含有結合於T細胞受體複合體之抗體可變區之域針對兩抗原之親和性提高之共通L鏈，藉此成為產生效率高之分子型，而且維持著BiTE等T細胞重定向抗體帶有之強抗腫瘤活性與不誘導癌抗原非依存的細胞介素風暴等之安全性上之優良性質，且帶有長血中半衰期。再者，發現:具有共通L鏈之多專一性抗原結合分子能將Glypican3表現癌細胞作為目標而帶來細胞傷害。本案發明人等基於此發現，得知:本發明之多專一性抗原結合分子會傷害包含Glypican3表現癌細胞之癌組織。本案發明人等發現:含有該多專一性抗原結合分子作為有效成分之抗癌劑、併用該多專一性抗原結合分子與其他抗癌劑而治療或預防癌之方法、併用療法用途使用之多專一性抗原結合分子、抗癌劑、或多專一性抗體與抗癌劑組合而成的醫藥組合物。

【0018】 亦即，本發明提供以下:

[1] 一種抗癌劑，包括，含有對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區的以下之(a)至(c)之任一中記載的雙專一性抗體

作為有效成分；

(a) 雙專一性抗體，其中對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：206中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：168中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，共通L鏈之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3係為各和序列編號：223中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列；

(b) 雙專一性抗體，其中對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係為和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係為和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列;

(c) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體的共通L鏈。

[2] 一種抗癌劑，包括，具有對於Glypican3有結合活性之序列編號385記載之抗體H鏈、對於CD3有結合活性之序列編號402記載之抗體H鏈、及序列編號410記載之抗體之共通L鏈的雙專一性抗體作為有效成分。

[3] 如[1]或[2]之抗癌劑，其中，前述癌為Glypican3陽性之癌。

[4] 如[3]之抗癌劑，其中，前述Glypican3陽性之癌，係每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數為100以上之癌。

[5] 如[1]至[4]之任一項之抗癌劑，其中，前述癌係選自於由胃癌、頭頸部癌、

食道癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、皮膚癌、肌肉腫瘤、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、膽管癌、默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)、膀胱癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、腎上腺癌、肛門癌、中樞神經系腫瘤、神經內分泌組織腫瘤、陰莖癌、胸膜腫瘤、唾液腺腫瘤、外陰癌、胸腺瘤、及小兒癌構成之群組中之任一癌。

[6] 如[1]至[5]之任一項之抗癌劑，係為了治療具有對於利用免疫檢查點抑制劑所為之處置為無回應性之癌之患者。

[7] 一種醫藥組合物，用於和其他抗癌劑併用，包括，含有對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區的以下之(a)至(c)之任一中記載的雙專一性抗體作為有效性成分；

(a) 雙專一性抗體，其中對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：206中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：168中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，共通L鏈之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：223中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列；

(b) 雙專一性抗體，其中對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係為和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係為和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，共通L鏈之抗體可變區係為和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列；

(c) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編

號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體的共通L鏈。

[8] 一種醫藥組合物，用於和其他抗癌劑併用，包括，含有對於Glypican3有結合活性之序列編號385記載的抗體H鏈、對於CD3有結合活性之序列編號402記載的抗體H鏈、及序列編號410記載之抗體的共通L鏈之雙專一性抗體作為有效性成分。

[9] 如[7]或[8]之醫藥組合物，其中，前述雙專一性抗體係和前述其他抗癌劑同時投予。

[10] 如[7]或[8]之醫藥組合物，其中，該雙專一性抗體係於該其他抗癌劑之投予前或投予後投予。

[11] 如[7]至[10]之任一項之醫藥組合物，其中，該其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑。

[12] 如[11]之醫藥組合物，其中，該化學療法劑係代謝拮抗劑、植物鹼、或鉑劑。

[13] 如[11]之醫藥組合物，其中，該T細胞活化激動劑係TNFRSF之激動劑抗體。

[14] 如[11]之醫藥組合物，其中，該免疫檢查點抑制劑係PD1抗體、PDL1抗體、TIM3抗體或LAG3抗體。

[15] 如[11]之醫藥組合物，其中，該血管新生抑制劑係VEGFR2抗體。

[16] 一種細胞傷害誘導劑、細胞增殖壓抑劑、細胞增殖抑制劑、免疫應答活化劑、癌治療劑或癌預防劑，含有如[7]至[15]之任一項之醫藥組合物。

[17] 如[1]之抗癌劑，其中，CDR1、CDR2及CDR3係基於Kabat編號法之CDR1、CDR2及CDR3區。

【0019】 再者也提供以下之發明。

[2-1]一種抗癌劑，含有多專一性抗原結合分子作為有效成分，

該多專一性抗原結合分子包括下列域，；

(1) 含有具Glypican3結合活性之抗體可變區之域、

(2) 含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域、及

(3) 含有對於Fcγ受體之結合活性降低之Fc區之域，且(1)之可變區與(2)之可變區中含有的L鏈可變區為共通之胺基酸序列，細胞傷害活性比起Glypican3結合域由序列編號47及48構成且T細胞受體複合體結合域由序列編號49及50構成之雙專一性抗體(GPC3_ERY22_rCE115)為同等或更高。

[2-2] 如[2-1]之抗癌劑，其中，細胞傷害活性係T細胞依存的細胞傷害活性。

[2-3] 如[2-1]或[2-2]之抗癌劑，其中，T細胞受體複合體結合活性係對於T細胞受體之結合活性。

[2-4] 如[2-1]至[2-3]中任一項之抗癌劑，其中，T細胞受體複合體結合活性係對於CD3ε鏈之結合活性。

[2-5] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(1)記載之抗體可變區，係含有選自下列(a1)~(a5)中之任一H鏈CDR1、CDR2及CDR3之組合之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區;

(a1) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：40中含有的CDR1、CDR2及CDR3區和之胺基酸序列相同;

(a2) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：197中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(a3) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(a4) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(a5) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同。

[2-6] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(2)記載之抗體可變區係含有選自下列(b1)~(b15)中任一H鏈CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列之組合之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區;

(b1) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：52中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b2) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b3) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：122中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b4) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：128中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b5) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：129中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b6) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：132中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b7) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：142中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b8) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：144中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b9) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：164中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b10) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3

區之胺基酸序列相同;

(b11) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：421中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b12) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：424中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b13) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：426中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b14) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：429中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(b15) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：430中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同。

[2-7] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(1)及(2)記載之抗體可變區係含有選自下列(c1)~(c19)中任一H鏈 CDR1、CDR2及CDR3之組合之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區。

(c1) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：40中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：52中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c2) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：40中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：421中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c3) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：40中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之

抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：426中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c4) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：40中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且 [2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：429中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，

(c5) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：40中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：430中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c6) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：197中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：128中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c7) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：142中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c8) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：144中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c9) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和、序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：164中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c10) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c11) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：142中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c12) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：144中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c13) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：164中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c14) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c15) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c16) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：122中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c17) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：129中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c18) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：132中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(c19) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：424中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同。

[2-8] 如[2-5]至[2-7]中任一項之抗癌劑，其中，CDR1、CDR2及CDR3係基於Kabat編號法之CDR1、CDR2及CDR3區。

[2-9] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(1)記載之抗體可變區係含有選自下列(a1)~(a5)中任一H鏈可變區之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區。

(a1) H鏈可變區為序列編號：40記載之胺基酸序列

(a2) H鏈可變區為序列編號：197記載之胺基酸序列

(a3) H鏈可變區為序列編號：206記載之胺基酸序列

(a4) H鏈可變區為序列編號：211記載之胺基酸序列

(a5) H鏈可變區為序列編號：215記載之胺基酸序列。

[2-10] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(2)記載之抗體可變區係含有選自下列(b1)~(b15)中任一H鏈可變區之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區;

(b1) H鏈可變區為序列編號：52記載之胺基酸序列

(b2) H鏈可變區為序列編號：103記載之胺基酸序列

(b3) H鏈可變區為序列編號：122記載之胺基酸序列

(b4) H鏈可變區為序列編號：128記載之胺基酸序列

(b5) H鏈可變區為序列編號：129記載之胺基酸序列

(b6) H鏈可變區為序列編號：132記載之胺基酸序列

(b7) H鏈可變區為序列編號：142記載之胺基酸序列

(b8) H鏈可變區為序列編號：144記載之胺基酸序列

(b9) H鏈可變區為序列編號：164記載之胺基酸序列

(b10) H鏈可變區為序列編號：168記載之胺基酸序列

(b11) H鏈可變區為序列編號：421記載之胺基酸序列

(b12) H鏈可變區為序列編號：424記載之胺基酸序列

(b13) H鏈可變區為序列編號：426記載之胺基酸序列

(b14) H鏈可變區為序列編號：429記載之胺基酸序列

(b15) H鏈可變區為序列編號：430記載之胺基酸序列。

[2-11] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(1)及(2)記載之抗體可變區係含有選自下列(c1)~(c19)中任一H鏈可變區之組合之抗體可變區、或和

其在機能上為同等之抗體可變區。

(c1) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：40記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：52記載之胺基酸序列;

(c2) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：40記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：421記載之胺基酸序列;

(c3) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：40記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：426記載之胺基酸序列;

(c4) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：40記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：429記載之胺基酸序列;

(c5) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：40記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：430記載之胺基酸序列;

(c6) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：197記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：128記載之胺基酸序列;

(c7) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：206記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：142記載之胺基酸序列;

(c8) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：206記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：

144記載之胺基酸序列;

(c9) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：206記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：164記載之胺基酸序列;

(c10) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：206記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：168記載之胺基酸序列;

(c11) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：211記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：142記載之胺基酸序列;

(c12) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：211記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：144記載之胺基酸序列;

(c13) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：211記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：164記載之胺基酸序列;

(c14) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：211記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：168記載之胺基酸序列;

(c15) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：215記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：103記載之胺基酸序列;

(c16) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：215記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：

122記載之胺基酸序列;

(c17) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：215記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：129記載之胺基酸序列;

(c18) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：215記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：132記載之胺基酸序列;

(c19) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：215記載之胺基酸序列，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區為序列編號：424記載之胺基酸序列。

[2-12] 如[2-1]至[2-11]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]記載之共通L鏈，係含有選自下列(d1)~(d11)中之任一CDR1、CDR2及CDR3之組合之共通L鏈、或和其在機能上為同等之共通L鏈;

(d1) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d2) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d3) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：299中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d4) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：301中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d5) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：302中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d6) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：304中含有的CDR1、CDR2及CDR3

區之胺基酸序列相同;

(d7) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：306中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d8) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：307中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d9) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：309中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d10) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：310中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(d11) CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：319中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同。

[2-13] 如[2-1]至[2-11]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]記載之L鏈可變區係選自下列(d1)~(d11)中之任一L鏈胺基酸序列之可變區;

(d1) 由序列編號：53記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d2) 由序列編號：223記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d3) 由序列編號：299記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d4) 由序列編號：301記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d5) 由序列編號：302記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d6) 由序列編號：304記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d7) 由序列編號：306記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d8) 由序列編號：307記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d9) 由序列編號：309記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d10) 由序列編號：310記載之胺基酸序列構成之L鏈;

(d11) 由序列編號：319記載之胺基酸序列構成之L鏈。

[2-14] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(1)及(2)記載之抗體可變區、及共通L鏈可變區係含有選自下列(e1)~(e25)中任一H鏈 CDR1、CDR2及CDR3、及L鏈CDR1、CDR2及CDR3之組合之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區;

(e1) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：197中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：128中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e2) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：197中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：128中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：299中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e3) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：197中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：128中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：310中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e4) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：197中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：128中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：319中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e5) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：142中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e6) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：144中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e7) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：164中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e8) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e9) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：142中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e10) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：142中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：299中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e11) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：144中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e12) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：164中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e13) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：211中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e14) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e15) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：299中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e16) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：301中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e17) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：302中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e18) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：304中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e19) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：306中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e20) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：307中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e21) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：103中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：309中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e22) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：122中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e23) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：129中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e24) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載

之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：132中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

(e25) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：215中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，且[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：424中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3和序列編號：53中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列相同;

[2-15] 如[2-1]至[2-4]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(1)及(2)記載之抗體可變區、及共通L鏈可變區，係含有選自下列(f1)~(f26)中任一可變區之組合之抗體可變區、或和其在機能上為同等之抗體可變區;

(f1) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：197記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：128記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區為序列編號：53中含有的可變區和之胺基酸序列相同;

(f2) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：197記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：128記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：299中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f3) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：197記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：128記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區為序列編號：310中含有

的可變區和之胺基酸序列相同;

(f4) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：197記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：128記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區為序列編號：319中含有的可變區和之胺基酸序列相同;

(f5) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：206記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：142記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f6) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：206記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：144記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f7) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：206記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：164記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f8) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：206記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：168記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f9) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：211記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：142記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有

的可變區之胺基酸序列相同;

(f10) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：211記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：142記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：299中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f11) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：211記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：144記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f12) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：211記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：164記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f13) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：211記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：168記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：223中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f14) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：53中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f15) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：299中含有

的可變區之胺基酸序列相同;

(f16) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區為序列編號：301中含有的可變區和之胺基酸序列相同;

(f17) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：302中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f18) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：304中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f19) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：306中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f20) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：307中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f21) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：103記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：309中含有

的可變區之胺基酸序列相同;

(f22) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：122記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：53中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f23) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：129記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：53中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f24) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：132記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：53中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f25) [2-1]之(1)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：215記載之胺基酸序列相同，[2-1]之(2)記載之抗體可變區中含有的H鏈可變區和序列編號：424記載之胺基酸序列相同，共通L鏈之抗體可變區和序列編號：53中含有的可變區之胺基酸序列相同;

(f26) 結合於分別和(f1)~(f25)中任一多專一性抗原結合分子所結合之Glypican3及T細胞受體複合體上之抗原決定區重複之抗原決定區之多專一性抗原結合分子，具有共通L鏈。

[2-16] 如[2-1]至[2-15]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(3)記載之Fc區為構成序列編號：23~26(IgG1~IgG4)記載之Fc區之胺基酸中任一胺基酸有變異之Fc區。

[2-17] 如[2-16]之抗癌劑，其中，[2-1]之(3)記載之Fc區係選自依EU編號法指

定之下列胺基酸中之至少1個胺基酸有變異之Fc區;

220位、226位、229位、231位、232位、233位、234位、235位、236位、237位、238位、239位、240位、264位、265位、266位、267位、269位、270位、295位、296位、297位、298位、299位、300位、325位、327位、328位、329位、330位、331位、332位。

[2-18] 如[2-16]之抗癌劑，其中，[2-1]之(3)記載之Fc區係具有選自依EU編號法指定之下列胺基酸中之至少1個胺基酸之Fc區;

234位之胺基酸為Arg、235位之胺基酸為Ala或Arg、239位之胺基酸為Lys、297位之胺基酸為Ala。

[2-19] 如[2-16]至[2-18]中任一項之抗癌劑，其中，[2-1]之(3)記載之Fc區更具有為了促進由異二聚體構成之Fc區之形成之胺基酸變異。

[2-20] 如[2-19]之抗癌劑，其中，由異二聚體構成之Fc區係下列(g1)或(g2)之胺基酸序列之組合;

(g1) 和具有序列編號：57記載之胺基酸序列之不變區之Fc區相同之胺基酸序列，與和具有序列編號：58記載之胺基酸序列之不變區之Fc區為相同之胺基酸序列之組合;

(g2) 和具有序列編號：60或62記載之胺基酸序列之不變區之Fc區為相同之胺基酸序列，與和具有序列編號：61記載之胺基酸序列之不變區之Fc區為相同之胺基酸序列之組合;

[2-21] 如[2-1]至[2-20]中任一項之抗癌劑，其中，多專一性抗原結合分子為雙專一性抗體。

[2-22] 一種抗癌劑，含有以下之(h1)~(h25)中任一雙專一性抗體作為有效成分;

(h1) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號424記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號53記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h2) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號53記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h3) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號299記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h4) 雙專一性抗體，具有:對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號301記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h5) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號302記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h6) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號304記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h7) 雙專一性抗體，具有:對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號306記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h8) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號307記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h9) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號103記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具序列編號309記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h10) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號122記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號53記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h11) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由序列編號129記載之胺基酸序列を有する抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號53記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h12) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號215記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號132記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號53記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h13) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具序列編號197

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號128記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號299記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h14) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具序列編號197記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號128記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具序列編號310記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h15) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號197記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號128記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具序列編號319記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h16) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號197記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號128記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號53記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h17) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號211

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號142記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號299記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h18) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號211記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號142記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列 抗體之共通L鏈;

(h19) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號211記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號144記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h20) 雙專一性抗體，具有:對於Glypican3有結合活性且由具序列編號206記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號144記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h21) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具序列編號206

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具有序列編號142記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h22) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具序列編號206記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號164記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h23) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具序列編號206記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號168記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h24) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號211記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號164記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈;

(h25) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且由具有序列編號211

記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號61記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及對於T細胞受體複合體有結合活性且由具序列編號168記載之胺基酸序列之抗體H鏈可變區與具有序列編號60或62記載之胺基酸序列之不變區構成之抗體H鏈、及具有序列編號223記載之胺基酸序列之抗體之共通L鏈。

【0020】　又，本發明係關於一種抗癌劑，包括含有下列之域；

(3-1) 含有具Glypican3結合活性之抗體可變區之域、及

(3-2) 含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域，且(3-1)之可變區與(3-2)之可變區中含有的L鏈可變區為共通之胺基酸序列的多專一性抗原結合分子作為有效成分。又，本發明係關於一種抗癌劑，包括含有(3-1)之域亦即，該多專一性抗原結合分子中含有的具Glypican3結合活性之抗體之重鏈及/或輕鏈之可變區之域作為有效成分。又，本發明係關於一種抗癌劑，包括含有(3-2)之域，亦即，該多專一性抗原結合分子中含有的具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域作為有效成分。(3-1)及(3-2)之域之詳情也可為如上述[2-1]~[2-22]記載者。該多專一性抗原結合分子也可為雙專一性抗體。又，該多專一性抗原結合分子也可更包括含有Fc區之域，該Fc區也可對於Fcγ受體之結合活性係降低。含有Fc區之域之詳情也可為例如記載於如上述[2-1]~[2-22]者。又，本發明係關於一種抗癌劑，包括該多專一性抗原結合分子及藥學上可容許之擔體。該抗癌劑可為誘導細胞傷害者，又，該細胞傷害也可為T細胞依存性的細胞傷害，該多專一性抗原結合分子也可用於對於必要之患者投予。

又，本發明提供一種多專一性抗原結合分子，其結合於和如上述[2-14]之(e1)~(e25)中任一項之多專一性抗原結合分子所結合之Glypican3及T細胞受體複合體上之抗原決定區分別重複及/或競爭之抗原決定區;並提供一種抗癌劑，其含有結合於和如上述[2-15]之(f1)~(f25)中任一項之多專一性抗原結合分子所結合

之Glypican3及T細胞受體複合體上之抗原決定區分別重複及/或競爭之抗原決定區之多專一性抗原結合分子作為有效成分。

又，上述[2-20](g1)及(g2)中，2個Fc區之中，可為前者之Fc區係含於對於Glypican3有結合活性之抗體H鏈，後者之Fc區係含於對於T細胞受體複合體有結合活性之抗體H鏈，也可前者之Fc區係含於對於T細胞受體複合體有結合活性之抗體H鏈，後者之Fc區係含於對於Glypican3有結合活性之抗體H鏈。

又，本發明也提供一種抗癌劑，其包括下列的雙專一性抗體作為有效成分:該雙專一性抗體係結合於和對於Glypican3有結合活性，且對於序列編號385記載之抗體H鏈、CD3有結合活性，具有序列編號402記載之抗體H鏈、及序列編號410記載之抗體之共通L鏈之雙專一性抗體所結合之Glypican3及T細胞受體複合體上之抗原決定區分別重複及/或競爭之抗原決定區。

【0021】 再者也提供以下之發明。

[4-1]一種醫藥組合物，含有其他抗癌劑作為有效成分，且係和以下之(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體併用。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編

號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-2]如[4-1]之醫藥組合物，其中，前述其他抗癌劑係和前述雙專一性抗體同時投予。

[4-3]如[4-1]之醫藥組合物，其中，前述其他抗癌劑係於前述雙專一性抗體之投予前或投予後投予。

[4-4]一種用以治療或預防癌之醫藥組合物，係將以下之(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體、及其他抗癌劑組合而成。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3

有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係分別和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，及共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-5]如[4-4]之醫藥組合物，其中，前述醫藥組合物為摻合劑。

[4-6]如[4-4]之醫藥組合物，其中，前述雙專一性抗體與前述其他抗癌劑係個別地投予。

[4-7]如[4-6]之醫藥組合物，其中，前述雙專一性抗體與前述其他抗癌劑係同時或按順序投予。

[4-8]如[4-1]~[4-7]中任一項之醫藥組合物，其中，前述其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑。

[4-9]如[4-1]~[4-8]中任一項之醫藥組合物，其係用以治療或預防選自於由胃癌、頭頸部癌、食道癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、皮膚癌、肌肉腫瘤、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、膽管癌、默克細胞癌((Merkel cell carcinoma)、膀胱癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、腎上腺癌、肛門癌、中樞神經系腫瘤、神經內分泌組織腫瘤、陰莖癌、胸膜腫瘤、唾液腺腫瘤、外陰癌、胸腺瘤、及小兒癌構成之群組中之任一癌。

[4-10]一種細胞傷害誘導劑、細胞增殖壓抑劑、細胞增殖抑制劑、免疫應答

活化劑、癌治療劑或癌預防劑，包括如[4-1]至[4-9]中任一項之醫藥組合物。

【0022】 再者，也提供以下之發明。

[4-11]一種如以下之(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體、及其他抗癌劑之組合。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-12] 如[4-11]之組合，其中，前述雙專一性抗體係和前述其他抗癌劑同時

投予。

[4-13] 如[4-11]之組合，其中，前述雙專一性抗體係於前述其他抗癌劑之投予前或投予後投予。

[4-14] 如[4-11]至[4-13]中任一項之組合，其中，該其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑。

[4-15] 如[4-11]至[4-14]中任一項之組合，其係用於治療或預防選自於由胃癌、頭頸部癌、食道癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、皮膚癌、肌肉腫瘤、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、膽管癌、默克細胞癌((Merkel cell carcinoma)、膀胱癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、腎上腺癌、肛門癌、中樞神經系腫瘤、神經內分泌組織腫瘤、陰莖癌、胸膜腫瘤、唾液腺腫瘤、外陰癌、胸腺瘤、及小兒癌構成之群組中之任一癌。

[4-16] 一種細胞傷害誘導劑、細胞增殖壓抑劑、細胞增殖抑制劑、免疫應答活化劑、癌治療劑或癌預防劑，包括如[4-11]至[4-15]中任一組合。

【0023】 再者，也提供以下之發明。

[4-17]一種誘導個體之細胞傷害、抑制細胞增殖、妨礙細胞增殖、活化免疫應答、治療癌、或預防癌之方法，包括投予有效量之以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體、及有效量之其他抗癌劑之步驟。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及

CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-18]一種和以下之(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體併用而誘導個體之細胞傷害、抑制細胞增殖、妨礙細胞增殖、活化免疫應答、治療癌、或預防癌之方法，包括對於個體投予有效量之其他抗癌劑之步驟。

(a) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列,對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3

有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-19]一種和其他抗癌劑而誘導個體之細胞傷害、抑制細胞增殖、妨礙細胞增殖、活化免疫應答、治療癌、或預防癌之方法，包括對於個體投予有效量之以下之(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體步驟;

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗

體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-20]一種利用以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體來增強誘導個體之細胞傷害、抑制細胞增殖、妨礙細胞增殖、活化免疫應答、治療癌、或預防癌之效果之方法，包括對於個體投予有效量之其他抗癌劑之步驟。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序

列;

(c) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-21]一種利用增進利用其他抗癌劑之誘導個體之細胞傷害、抑制細胞增殖、妨礙細胞增殖、活化免疫應答、治療癌、或預防癌之效果之方法，包括對於個體投予有效量之以下之(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體之步驟。

(a) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列,對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體,包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3

有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-22]如[4-17]至[4-21]中任一項之方法，其中，前述雙專一性抗體與前述其他抗癌劑係個別地投予。

[4-23]如[4-17]至[4-22]中任一項之方法，其中，前述雙專一性抗體與前述其他抗癌劑係同時或按順序投予。

[4-24]如[4-17]至[4-23]中任一項之方法，其中，前述其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑。

[4-25]如[4-17]至[4-24]中任一項之方法，其中，前述癌係選自於由胃癌、頭頸部癌、食道癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、皮膚癌、肌肉腫瘤、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、膽管癌、默克細胞癌((Merkel cell carcinoma)、膀胱癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、腎上腺癌、肛門癌、中樞神經系腫瘤、神經內分泌組織腫瘤、陰莖癌、胸膜腫瘤、唾液腺腫瘤、外陰癌、胸腺瘤、及小兒癌構成之群組中之任一癌。

【0024】 再者也提供以下之發明。

[4-26] 一種套組，包括:

(A)含有以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體之醫藥組合物、

(B)容器、及

(C)揭示為了治療或預防個體之癌，將前述雙專一性抗體與至少一種其他抗癌劑組合而對於個體投予之指示書或標籤;

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的

CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-27] 一種套組，包括:

(A)其他抗癌劑、

(B)容器、及

(C)揭示為了治療或預防個體之癌，將含有該其他抗癌劑和至少一種以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體之醫藥組合物組合而對於個體投予之指示書或標籤;

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3

有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-28]一種套組，包括:

(A)含有以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體之醫藥組合物;

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區

中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈;

(B)容器、及

(C)其他抗癌劑。

[4-29]如[4-26]至[4-28]中任一項之套組，其中，前述雙專一性抗體係和前述其他抗癌劑同時投予。

[4-30]如[4-26]至[4-28]中任一項之套組，其中，前述雙專一性抗體係在前述其他抗癌劑之投予前或投予後投予。

[4-31] 如[4-26]至[4-30]中任一項之套組，其中，前述其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑。

[4-32] 如[4-26]至[4-31]中任一項之套組，其中，前述癌係選自於由胃癌、頭

頸部癌、食道癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、皮膚癌、肌肉腫瘤、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、膽管癌、默克細胞癌((Merkel cell carcinoma)、膀胱癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、腎上腺癌、肛門癌、中樞神經系腫瘤、神經內分泌組織腫瘤、陰莖癌、胸膜腫瘤、唾液腺腫瘤、外陰癌、胸腺瘤、及小兒癌構成之群組中之任一癌。

【0025】 再者也提供以下之發明。

[4-33]一種對於癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織引起傷害之方法、或抑制癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之增殖之方法，係藉由使癌細胞和以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體、及其他抗癌劑接觸。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3

有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-34]一種確認是否該雙專一性抗體及其他抗癌劑會對於癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織引起傷害、或抑制癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之增殖之方法，係藉由使癌細胞和以下(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體、及其他抗癌劑接觸。

(a) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別和序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(b) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之序列;

(c) 雙專一性抗體，包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區，具有:對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記

載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體之共通L鏈。

[4-35]如[4-33]或[4-34]之方法，其中，前述其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑。

[4-36] 如[4-33]至[4-35]中任一項之方法，其中，前述癌細胞係選自於由胃癌、頭頸部癌、食道癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、皮膚癌、肌肉腫瘤、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、膽管癌、默克細胞癌((Merkel cell carcinoma)、膀胱癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、腎上腺癌、肛門癌、中樞神經系腫瘤、神經內分泌組織腫瘤、陰莖癌、胸膜腫瘤、唾液腺腫瘤、外陰癌、胸腺瘤、及小兒癌構成之群組中之任一癌細胞。

【0026】 再者也提供以下之發明。

[5-1]如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之CD3ε鏈之表現上昇及/或維持。

[5-2]如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之T細胞集團增加。

[5-3] 如[5-2]之醫藥組合物，其中，前述T細胞集團係活化T細胞集團。

[5-4] 如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之細胞介素、及/或趨化介素之表現上昇。

[5-5] 如[5-4]之醫藥組合物，其中，前述細胞介素、及/或趨化介素係選自於由IFNγ、IL2、IL6、IL7、IL8、IL10、IL17A、TNF、CXCL9、及CXCL10構成

之群組中之1種以上之細胞介素、及/或趨化介素。

[5-6]如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之細胞死相關之基因之表現上昇。

[5-7] 如[5-6]之醫藥組合物，其中，前述細胞死相關之基因係選自於由TNFSF10、FAS、FASL、caspase8、及caspase7構成之群組中之1種以上之基因。

[5-8] 如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，將個體之細胞周期之亢進相關之基因予以妨礙。

[5-9] 如[5-8]之醫藥組合物，其中，前述細胞周期之亢進相關之基因係選自於由PCNA、CCNA2、及CDK4構成之群組中之1種以上之基因。

[5-10]如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之細胞周期之抑制相關之基因之表現上昇。

[5-11] 如[5-10]之醫藥組合物，其中，前述細胞周期之抑制相關之基因為p21。

[5-12]如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之白血球標記上昇。

[5-13] 如[5-12]之醫藥組合物，其中，前述白血球標記為CD45。

[5-14] 如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之T細胞標記及/或T細胞活化標記上昇。

[5-15] 如[5-14]之醫藥組合物，其中，前述T細胞標記及/或T細胞活化標記係選自於由CD3、CD4、 CD8a、GZB、PRF1、及IFNγ構成之群組中之1種以上之T

細胞標記及/或T細胞活化標記。

[5-16] 如[7]~[12]、[4-1]~[4-9]中任一項之醫藥組合物，係為了使和[7](a)~(c)中任一項之雙專一性抗體、或其他抗癌劑之單獨投予比較，個體之免疫檢查點基因之表現上昇。

[5-17] 如[5-16]之醫藥組合物，其中，前述免疫檢查點基因係選自於由PD-L1、PD-1、TIM3、LAG3、及CTLA4構成之群組中之1種以上之基因。

【0027】 上述[4-1]~[4-36]之各項中的「其他抗癌劑」，係指該抗癌劑係以和各項記載之雙專一性抗體為不同之物作為有效成分之抗癌劑。亦即有「其他抗癌劑」時，只是指定該等各項之發明中的該抗癌劑係以該雙專一性抗體為不同之物作為有效成分之抗癌劑，並非限制將該雙專一性抗體作為抗癌劑。例如[4-1]~[4-36]之各項發明雖記載「其他抗癌劑」，但該發明也包括未使用該其他抗癌劑以外之抗癌劑之態樣，於此情形該雙專一性抗體包括例如作為該其他抗癌劑之增強劑、併用劑、或添加劑等使用之態樣。

(發明之效果)

【0028】 依本發明，提供一種新的多專一性抗原結合分子，其係產生效率高之分子型且維持BiTE帶有之強抗腫瘤活性，及不誘導癌抗原非依存性細胞介素風暴等之安全性上之優良性質，且有長血中半衰期。含有本發明之多專一性抗原結合分子作為有效成分之抗癌劑、併用該多專一性抗原結合分子與其他抗癌劑之併用療法，會以包含Glypican3表現癌細胞之癌組織作為標靶而造成細胞傷害，可以治療或預防各式各樣的癌症。對於患者而言，不僅安全性高，對身體的負擔少且便利性也高，可成為理想的治療。

【圖式簡單說明】

【0029】

第1-1圖顯示以來自各式各樣癌種類之細胞株作為標靶細胞時之抗體38之細胞傷害活性。

第1-2圖顯示以來自各式各樣癌種類之細胞株作為標靶細胞時之抗體38之細胞傷害活性(接續第1-1圖)。

第1-3圖顯示以來自各式各樣癌種類之細胞株作為標靶細胞時之抗體38之細胞傷害活性(接續第1-2圖)。

第2圖顯示人T細胞移植模型之中，對抗來自各式各樣癌種類之異種移植物腫瘤之抗體38之抗腫瘤活性。

第3圖顯示人T細胞移植模型之中，對抗PC-10異種移植物腫瘤之抗體39、40之抗腫瘤活性。

第4圖顯示人T細胞移植模型之中，對抗SK-HEP-1/hGPC3 (SK-pca31a) 異種移植物腫瘤之抗體30、31、32、33之抗腫瘤活性。

第5圖顯示人化NOG小鼠模型之中，對抗PC-10異種移植物腫瘤之抗體38之抗腫瘤活性。

第6圖顯示人CD3εδγ基因改變小鼠模型之中，對抗LLC1/hGPC3同源腫瘤之抗體38及抗人GPC3抗體、抗小鼠CTLA-4 抗體、抗小鼠PD-1抗體、抗小鼠PD-L1 抗體之抗腫瘤活性。

第7圖顯示人T細胞移植模型之中，對抗MKN45異種移植物腫瘤之抗體及卡培他濱(capecitabine)、順鉑(cisplatin)、紫杉醇(paclitaxel)之單劑及併用獲致之抗腫瘤活性。

第8圖顯示人T細胞移植模型之中，對抗NCI-H446異種移植物腫瘤之抗體及順鉑(cisplatin)、紫杉醇(paclitaxel)之單劑及併用獲致之抗腫瘤活性。

第9圖顯示人CD3εδγ基因改變小鼠模型之中，對抗Hepa1-6/hGPC3同源腫瘤(syngenic tumor)之抗體38及抗小鼠TIM-3抗體、抗小鼠LAG-3抗體、抗小鼠CD137

抗體或抗小鼠VEGFR2抗體之單劑及併用獲致之抗腫瘤活性。

第10圖顯示人CD3εδγ基因改變小鼠模型之中，對抗LLC1/hGPC3同源腫瘤之抗體38及抗小鼠CD137抗體之單劑及併用獲致之抗腫瘤活性。

第11圖顯示人CD3ε基因改變小鼠模型之中，對抗Hepa1-6/hGPC3同源腫瘤之抗體38及抗小鼠PD-1抗體、抗小鼠PD-L1 抗體之單劑及併用獲致之抗腫瘤活性。

第12圖顯示a：ERY22之示意圖、b：ERY27之示意圖。

第13圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時，GPC3_ERY22_rCE115與GPC3_ERY27_hCE115之細胞傷害活性。黑菱(◆)代表GPC3_ERY22_rCE115、黑三角(▲)代表GPC3_ERY27_hCE115之細胞傷害活性。

第14圖顯示以PC-10作為標靶細胞時，GPC3_ERY22_rCE115與GPC3_ERY27_hCE115之細胞傷害活性。黑菱(◆)代表GPC3_ERY22_rCE115、黑三角(▲)代表GPC3_ERY27_hCE115之細胞傷害活性。

第15圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之細胞傷害活性。

第16圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之細胞傷害活性。

第17圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之細胞傷害活性。

第18圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之細胞傷害活性。

第19圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之細胞傷害活性。

第20圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之細胞傷害活性。

第21圖顯示以PC-10作為標靶細胞時之最適化抗體之活體內(in vivo)抗腫瘤效果。

第22圖顯示以NCI-H446作為標靶細胞時之最適化抗體之活體內(in vivo)抗腫瘤效果。

第23圖顯示構成IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之Fc區之胺基酸殘基，與kabat之EU編號法(本說明書中也稱為EU INDEX)之關係圖。

第24-1圖顯示重鏈可變區序列與Kabat等各種編號法。

第24-2圖顯示重鏈可變區序列與Kabat等各種編號法。

第25圖顯示輕鏈可變區序列與Kabat等各種編號法。

第26A圖顯示含有小鼠Cd3ε、Cd3δ及Cd3γ基因之基因體DNA之結構(1)，及藉由改變含有該基因區域之全域之細菌人工染色體(BAC)選殖體所建構之小鼠Cd3基因改變載體(2)、利用上述載體將loxP序列及Rox序列插入到標靶位置而得之基因體DNA之結構(3)、進一步利用重組酵素Cre及Dre之作用獲致之Cd3ε、Cd3δ及Cd3γ基因之缺損對偶基因之結構(4)。

第26B圖顯示含有人CD3ε、CD3δ及CD3γ基因之BAC選殖體(a)、及為了改變此BAC選殖體之5'改變卡匣(b)及3'改變卡匣(c)、及藉由使用了它們的改變而建構之人CD3基因區域導入載體(d)之結構。

第27圖顯示為了建立小鼠Cd3基因改變ES細胞之解析之PCR之代表例。

第28A圖顯示對於小鼠Cd3基因改變ES細胞同時導入Cre表現載體及Dre表現載體、以及人CD3基因區域導入載體，並解析獲得之ES細胞選殖體之基因型之PCR之代表例。第28A圖顯示檢測小鼠Cd3基因區域之缺損之PCR結果之代表例。

第28B圖顯示檢測人CD3基因區域之導入之PCR結果之代表例。

第29圖顯示從已建立之各品系之人CD3基因取代小鼠、Cd3基因缺損小鼠、野生型及人CD3ε基因導入小鼠採取之胸腺之代表的顯微照片。各基因型皆是從12-13週大之雄小鼠摘出之胸腺。

第30圖顯示從已建立之各品系之人CD3基因取代小鼠、Cd3基因缺損小鼠、野生型及人CD3ε基因導入小鼠採取之脾臟及胸腺之組織重量之測定結果。計算每單位體重之組織重量比，將每個體獲得之值以黑點繪圖，平均值以柱代表。

第31圖顯示已建立之各品系之人CD3基因取代小鼠、Cd3基因缺損小鼠、野生型小鼠及人CD3ε基因導入(hCD3ε Tg)小鼠當中，各人CD3分子及各小鼠Cd3之基因

表現利用RT-PCR探討的結果。已建立之人CD3基因取代小鼠之細胞株中，品系編號1C3及8I12檢測到對於hCD3ε、hCD3δ及hCD3γ為專一的信號。品系編號3B1及2A4未檢測到。

第32圖顯示針對已建立之各品系之人CD3基因取代小鼠(1C3、8I12及4HH3)之胸腺(A)及脾臟(B實施之CD3之組織免疫染色之代表例。在任一組織皆為和野生型小鼠同樣僅有T細胞區確認有染色。又，Cd3基因缺損小鼠未被染色，人CD3基因取代小鼠之染色係代表已導入之人CD3基因之表現。

第33圖顯示已建立之各品系之人CD3取代小鼠之脾臟之成熟T細胞之存在比率以FACS解析而得之代表性結果。

第34圖顯示對於已建立之各品系之人CD3取代小鼠以雞卵白蛋白(Ovoalbumin，OVA)免疫時，OVA專一的IgG1及IgE之血清中濃度之測定結果。每個體之OVA專一的血清中IgG1及IgE濃度以棒狀圖表示。棒狀圖之下之數字代表個體編號。

第35-1圖顯示紫杉醇(paclitaxel)與抗體38併用時，腫瘤組織中之網羅的RNA解析之結果。

第35-2圖顯示紫杉醇(paclitaxel)與抗體38併用時，腫瘤組織中之網羅的RNA解析之結果(接續第35-1圖)。

第35-3圖顯示紫杉醇(paclitaxel)與抗體38併用時，腫瘤組織之網羅的RNA解析之結果(接續第35-2圖)。

第35-4圖顯示卡培他濱(capecitabine)與抗體38併用時在腫瘤組織之網羅的RNA解析之結果。

第35-5圖顯示卡培他濱(capecitabine)與抗體38併用時在腫瘤組織之網羅的RNA解析之結果(接續第35-4圖)。

第35-6圖顯示卡培他濱(capecitabine)與抗體38併用時在腫瘤組織之網羅的RNA解析之結果(接續第35-5圖)。

第36-1圖顯示紫杉醇(paclitaxel)與抗體38併用時在腫瘤組織之腫瘤浸潤淋巴球(Tumor infiltrating lymphocyte, TIL)解析之結果。

第36-2圖顯示順鉑(cisplatin)與抗體38併用時在腫瘤組織之腫瘤浸潤淋巴球(Tumor infiltrating lymphocyte, TIL)解析之結果。

【實施方式】

【0030】 以下之定義係為了容易理解本說明書說明之本發明而提供。

【0031】 抗體

本說明書中，抗體係指天然者或部分或完全合成所製造之免疫球蛋白。抗體可從其天然存在之血漿或血清等天然資源或產生抗體之融合瘤細胞之培養上清液單離，或可使用基因重組等方法部分或完全合成。抗體例如免疫球蛋白之同種型(isotype)及此等同種型之次類(subclass)為較佳例。人類免疫球蛋白已知有IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgM9種類型(同種型(isotype))。本發明之抗體在該等同種型之中，可含IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。

【0032】 製作具有所希望結合活性之抗體之方法對於該技術領域之人士為公知。以下列舉製作和屬於GPI固定子(anchor)型受體家族之Glypican3(以下也稱為GPC3) (Int J Cancer. (2003) 103 (4), 455-65) 結合之抗體(抗GPC3抗體)之方法。和T細胞受體複合體結合的抗體也可依據下列例示適當製作。

【0033】 抗GPC3抗體可使用公知方法以多株或單株抗體之形式取得。抗GPC3抗體，宜製作哺乳動物來源的單株抗體。哺乳動物來源的單株抗體，包含由融合瘤產生者，及以基因工程的方法以含抗體基因之表現載體轉形而得之寄主細胞所產生者等。

【0034】 單株抗體產生融合瘤，可使用公知技術依例如以下方式製作。亦即，使用GPC3蛋白質當做致敏抗原，依通常之免疫方法將哺乳動物免疫。將獲

得之免疫細胞以通常的細胞融合法與公知之母細胞融合。其次依照通常之篩選法，篩選單株抗體產生細胞，可選擇產生抗GPC3抗體之融合瘤。

【0035】 具體而言，單株抗體之製作係依例如以下所示方式實行。首先，藉由表現在RefSeq註冊編號NM_001164617.1(序列編號：1)揭示其核苷酸序列之GPC3基因，取得當做抗體取得之致敏抗原使用的以RefSeq註冊編號NP_001158089.1(序列編號：2)表示的GPC3蛋白質。亦即，藉由將編碼為GPC3之基因序列插入公知之表現載體，而將適當的寄主細胞轉形。從該寄主細胞中或培養上清液中以公知方法精製所望之人類GPC3蛋白質。為了從培養上清液中取得可溶型之GPC3，例如可使用表現序列編號：2表示之GPC3多胜肽序列當中，為了使GPC3留在細胞膜上使用之相當於GPI固定子序列之構成疏水性區之564-580胺基酸係缺失的蛋白質，以代替表現以序列編號：2表示之GPC3蛋白質。又，經精製的天然GPC3蛋白質也同樣可當做致敏抗原使用。

【0036】 對於哺乳動物免疫時使用之致敏抗原，可使用該精製GPC3蛋白質。GPC3之部分胜肽也可當做致敏抗原使用。於此時，該部分胜肽可利用人類GPC3之胺基酸序列以化學合成取得。又，也可將GPC3基因之一部分納入表現載體使表現而取得。再者，使用蛋白質分解酵素將GPC3蛋白質分解也可取得，但是當做部分胜肽使用之GPC3胜肽之區域及大小不限於特別之態樣。較佳區域可從序列編號：2之胺基酸序列當中相當於524~563號胺基酸之胺基酸序列選擇任意序列，更佳為從相當於537~563號之胺基酸之胺基酸序列選擇任意序列。又，較佳為從序列編號：2之胺基酸序列之不包括相當於550~663號胺基酸之胺基酸序列之區域之胺基酸序列選擇任意序列。較佳為從序列編號：2之胺基酸序列中相當於544~553號之胺基酸序列選擇任意序列，更佳為從相當於546~551號之胺基酸序列選擇任意序列。構成當做致敏抗原之胜肽的胺基酸的數目至少為5以上，例如6以上或7以上較佳。更具體而言，可將8～50、較佳為10～30個殘基之

胜肽當做致敏抗原使用。

【0037】 又，將GPC3蛋白質之所望之部分多胜肽或胜肽與不同的多胜肽融合成的融合蛋白質可利用為致敏抗原。為了製造當做致敏抗原使用之融合蛋白質，例如可適當利用抗體之Fc片段或胜肽標籤(tag)等。表現融合蛋白質之載體，可藉由將編碼為所望之二種或更多種多胜肽片段之基因於框架內(inframe)融合，並將該融合基因以前述方式插入表現載體而製作。融合蛋白質之製作方法記載於Molecular Cloning 2nd ed. (Sambrook,J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58(1989)Cold Spring Harbor Lab. press)。可當做致敏抗原使用之GPC3之取得方法及使用其之免疫方法，在WO2003/000883、WO2004/022754、WO2006/006693等亦有具體記載。

【0038】 以該致敏抗原免疫之哺乳動物不限於特定動物，宜考慮與細胞融合使用之母細胞之間的適合性選擇。一般的嚙齒類動物，例如小鼠、大鼠、倉鼠、或兔、猴等較佳。

【0039】 依公知方法將上述動物以致敏抗原免疫。例如就一般方法而言，係藉由將致敏抗原對於哺乳動物之腹腔內或皮下注射而投予以實施免疫。具體而言，將以PBS(Phosphate-Buffered Saline)或生理食鹽水等以適當稀釋倍率稀釋過的致敏抗原，視所望與通常的佐劑例如佛洛依德完全佐劑混合並乳化後，將該致敏抗原對於哺乳動物每4至21日投予數次。又，致敏抗原免疫時可以使用適當擔體。尤其使用小分子量之部分胜肽當做致敏抗原時，有時以結合有白蛋白、血藍蛋白(keyhole lympet hemocyanin)等擔體蛋白質的該致敏抗原胜肽進行免疫為理想。

【0040】 又，產生所望抗體之融合瘤可使用DNA免疫並依以下方式製作。DNA免疫，係指在免疫動物中投予以能表現編碼為抗原蛋白質之基因的態樣構建之載體DNA的該免疫動物中，藉由致敏抗原在該免疫動物之活體內表

現，能提供免疫刺激之免疫方法。比起對於免疫動物投予蛋白質抗原之一般免疫方法，DNA免疫可期待如下的優越性。

－可維持如GPC3之膜蛋白質之構造而提供免疫刺激

－無需精製免疫抗原

【0041】 為了以DNA免疫獲得本發明之單株抗體，首先將表現GPC3蛋白質之DNA對於免疫動物投予。編碼為GPC3之DNA可利用PCR等公知方法合成。將獲得之DNA插入適當表現載體並對於免疫動物投予。表現載體例如可以理想地利用pcDNA3.1等市售表現載體。將載體對於活體投予之方法，可使用一般使用之方法。例如，可藉由將吸附有表現載體之金粒子以基因槍導入免疫動物個體之細胞內而實施DNA免疫。再者，認識GPC3之抗體之製作也可使用國際公開WO2003/104453記載之方法製作。

【0042】 以此方式將哺乳動物免疫，確認血清中與GPC3結合之抗體力價上升後，從哺乳動物採取免疫細胞以供細胞融合。較佳之免疫細胞尤佳為使用脾細胞。

【0043】 與前述免疫細胞融合之細胞，可使用哺乳動物之骨髓瘤細胞。骨髓瘤細胞宜具有為了篩選的適當選擇標記。選擇標記，係指能於特定培養條件下生存之(或無法生存)之形質。選擇標記中，次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase)缺損(以下簡稱為HGPRT缺損)、或胸腺嘧啶激酶缺損(以下簡稱為TK缺損)等為公知。具HGPRT或TK缺損之細胞，具有次黃嘌呤－胺基喋呤－胸腺嘧啶感受性(以下簡稱為HAT感受性)。HAT感受性之細胞在HAT選擇培養基中無法合成DNA會死滅，但若與正常細胞融合則會利用正常細胞之補救合成路徑(salvage pathway)繼續合成DNA，故能在HAT選擇培養基中增殖。

【0044】 HGPRT缺損或TK缺損之細胞，各可以含6硫鳥嘌呤

(thioguanine)、8氮雜鳥嘌呤 (以下簡稱為8AG)、或5'溴去氧尿嘧啶之培養基選擇。於DNA中納入該等嘧啶類似物之正常細胞會死滅。另一方面，未納入該等嘧啶類似物之該等酵素缺損之細胞，能在選擇培養基中生存。其他稱為G418耐受性之選擇標記，係利用新黴素耐受性基因提供對於2-去氧鏈黴胺(streptamine)系抗生物質(慶大黴素(gentamycin類似體)之耐受性。對細胞融合為理想的各種骨髓瘤細胞為公知。

【0045】 如此的骨髓瘤細胞例如可理想地使用P3(P3x63Ag8.653)(J. Immunol.(1979)123 (4), 1548-1550)、P3x63Ag8U.1(Current Topics in Microbiology and Immunology(1978)81, 1-7)、NS-1(C. Eur. J. Immunol.(1976)6 (7), 511-519)、MPC-11(Cell(1976)8 (3), 405-415)、SP2/0(Nature(1978)276 (5685), 269-270)、FO(J. Immunol. Methods(1980)35 (1-2), 1-21)、S194/5.XX0.BU.1(J. Exp. Med.(1978)148 (1), 313-323)、R210(Nature(1979)277 (5692), 131-133)等。

【0046】 基本上可依照公知方法例如Keller與Milstein等人的方法(Methods Enzymol.(1981)73, 3-46)等，實施前述免疫細胞與骨髓瘤細胞之細胞融合。

更具體而言，可於例如細胞融合促進劑存在下於通常的營養培養液中實施前述細胞融合。融合促進劑可使用例如聚乙二醇(PEG)、仙台病毒 (HVJ)等，為更提高融合效率，可視所望添加使用二甲基亞碸等輔助劑。

【0047】 免疫細胞與骨髓瘤細胞之使用比例可任意設定。例如相對於骨髓瘤細胞將免疫細胞定為1至10倍較佳。前述細胞融合使用之培養液，例如適於前述骨髓瘤細胞株增殖之RPMI1640培養液、MEM培養液、此外，可使用該種細胞培養使用之通常之培養液，再者，可理想地添加胎牛血清(FCS)等血清補液。

【0048】 將前述培養液中充分混合，並且將預先加溫至約37℃之PEG溶液(例如平均分子量1000至6000左右)以通常30至60%(w/v)之濃度添加。藉由將混合液緩慢混合，會形成所望之融合細胞(融合瘤)。接著，逐次添加上述列舉之適當

培養液，反複實施離心並去除上清液之操作，可將對於融合瘤之生長不利的細胞融合劑等除去。

【0049】 以如此方式獲得之融合瘤，可藉由於通常之選擇培養液，例如HAT培養液(含次黃嘌呤、胺基喋呤、胸腺嘧啶之培養液)培養而選擇。為了使所望之融合瘤以外之細胞(非融合細胞)死滅，可使繼續進行使用上述HAT培養液之培養足夠時間(通常該足夠時間為數日至數週)。其次，以通常之極限稀釋法，實施產生所望抗體之融合瘤之篩選及單一選殖。

【0050】 以如此方式獲得之融合瘤，可利用因應細胞融合使用之骨髓瘤具有之選擇標記的選擇培養液而選擇。例如具HGPRT或TK缺損之細胞，可藉由以HAT培養液(含次黃嘌呤、胺基喋呤及胸腺嘧啶之培養液)培養而選擇。亦即，當使用HAT感受性骨髓瘤細胞於細胞融合時，可在HAT培養液中將成功與正常細胞細胞融合的細胞選擇性增殖。為了使所望融合瘤以外之細胞(非融合細胞)死滅，可以繼續使用上述HAT培養液之培養足夠時間。具體而言，一般可藉由數日至數週的培養而選擇所望之融合瘤。其次可利用通常之極限稀釋法，實施產生所望之抗體的融合瘤的篩選及單一選殖。

【0051】 所望之抗體之篩選及單一選殖，可依照基於公知抗原抗體反應之篩選方法而理想地實施。例如，結合於GPC3之單株抗體可以結合於在細胞表面表現的GPC3。如此的單株抗體例如可藉由FACS(fluorescence activated cell sorting)篩選。FACS係將與螢光抗體接觸之細胞以雷射光解析，並測定各個細胞發出之螢光，而可測定抗體對於細胞表面之結合的系統。

【0052】 為了利用FACS篩選產生本發明之單株抗體的融合瘤，首先要製備表現GPC3之細胞。用於篩選之較佳細胞為使GPC3強制表現之哺乳動物細胞。藉由以當做寄主細胞之未經轉形之哺乳動物細胞為對照，可以選擇性檢測抗體對於細胞表面之GPC3的結合活性。亦即，藉由選擇產生未結合於寄主細胞而結

合於GPC3強制表現細胞的抗體的融合瘤，可以取得產生GPC3單株抗體之融合瘤。

【0053】 或抗體對於經固定化之GPC3表現細胞的結合活性可依據ELISA之原理評價。例如，將GPC3表現細胞固定化在ELISA平盤的井。使融合瘤之培養上清液接觸井內之固定化細胞，以檢測結合於固定化細胞的抗體。單株抗體為小鼠來源時，與細胞結合之抗體可利用抗小鼠免疫球蛋白抗體檢測。該等篩選所選擇之產生具有對於抗原之結合能力的所望抗體的融合瘤，可利用極限稀釋法等選殖。

【0054】 以此方式製作之產生單株抗體之融合瘤可在通常之培養液中繼代培養。而且，該融合瘤可於液態氮中長期保存。

【0055】 將該融合瘤依照通常方法培養，可從其培養上清液取得所望之單株抗體。或可將融合瘤對於與其具適合性之哺乳動物投予使增殖，並從其腹水獲取單株抗體。前者之方法對於獲得高純度抗體為適當。

【0056】 從該融合瘤等抗體產生細胞選殖的抗體基因所編碼之抗體也可適當利用。藉由將經選殖的抗體基因納入適當載體並導入寄主，可以表現該基因所編碼的抗體。抗體基因之單離與對於載體之導入、及用於將寄主細胞轉形之方法，例如已由Vandamme等人確立 (Eur.J. Biochem.(1990)192 (3), 767-775)。下列所述重組抗體之製造方法亦為公知。

【0057】 例如，可從產生抗GPC3抗體之融合瘤細胞取得編碼為抗GPC3抗體之可變區(V區)之cDNA。為此，通常首先從融合瘤萃取全體RNA。用於從細胞萃取mRNA之方法，例如可利用如下方法。

胍(guanidine)超離心法(Biochemistry (1979) 18 (24), 5294-5299)

AGPC法(Anal. Biochem. (1987) 162 (1), 156-159)

【0058】 萃取到的mRNA可使用mRNA Purification Kit (GE Health care

bioscience製)等精製。或如QuickPrep mRNA Purification Kit (GE Health care bioscience製)等，也有用於從細胞直接萃取全體mRNA之市售套組。使用如此的套組，可從融合瘤取得mRNA。從獲得之mRNA使用反轉錄酵素可合成編碼為抗體V區之cDNA。cDNA可利用AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit(生化學工業社製)等合成。又，為了cDNA之合成及放大，可適當利用SMART RACE cDNA 放大套組(Clontech製)及使用PCR之5'-RACE法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988) 85 (23), 8998-9002、Nucleic Acids Res. (1989) 17 (8), 2919-2932)。又，在如此的cDNA合成之過程中，可在cDNA的兩末端導入後述適當的限制酶部位。

【0059】 從獲得之PCR產物精製目的之cDNA片段，其次與載體DNA連結。以如此方式製作重組載體，並導入大腸菌等，選擇群落(colony)後，從形成有該群落之大腸菌製備所望之重組載體。並且針對該重組載體是否具有目的cDNA之鹼基序列，可使用公知之方法例如二去氧核苷酸鏈終結法等確認。

【0060】 為了取得編碼為可變區之基因，利用使用可變區基因放大用引子之5'-RACE法係屬簡便。首先，以從融合瘤細胞萃取之RNA當做模板，合成cDNA，獲得5'-RACE cDNA庫。5'-RACE cDNA庫之合成可適當使用SMART RACE cDNA 放大套組等市售套組。

【0061】 以獲得之5'-RACE cDNA庫為模板，以PCR法將抗體基因放大。依據公知之抗體基因序列可設計小鼠抗體基因放大用之引子。此等引子為依免疫球蛋白之次類而各不相同的鹼基序列。因此，次類理想為預先使用Iso Strip小鼠單株抗體同種型決定套組(Roche diagnostics)等市售套組決定。

【0062】 具體而言，當目的為取得例如編碼為小鼠IgG之基因時，可利用將編碼為當做重鏈之γ1、γ2a、γ2b、γ3、當做輕鏈之κ鏈與λ鏈的基因放大的引子。為了放大IgG之可變區基因，一般係利用於3'側之引子黏合有相當於接近可變區

之不變區之部分的引子。另一方面， 5'側之引子係利用5’ RACE cDNA庫製作套組所附帶的引子。

【0063】 利用如此放大之PCR產物，可再構成由重鏈與輕鏈之組合而成的免疫球蛋白。以再構成之免疫球蛋白對於GPC3之結合活性當做指標，可以篩選所望之抗體。例如目的為取得對抗GPC3之抗體時，抗體對於GPC3之結合，更佳為專一性的。與GPC3結合之抗體可藉由例如以下方式篩選；

(1) 使從融合瘤獲得之含有由cDNA編碼之V區的抗體接觸GPC3表現細胞之步驟、

(2) 檢測GPC3表現細胞與抗體之間的結合之步驟、及

(3) 選擇與GPC3表現細胞結合之抗體之步驟。

【0064】 檢測抗體與GPC3表現細胞之間的結合的方法為公知。具體而言，可利用先前所述FACS等方法，檢測抗體與GPC3表現細胞間之結合。為了評價抗體之結合活性，可適當利用GPC3表現細胞之固定標本。

【0065】 以結合活性為指標之抗體之篩選方法，亦宜使用利用噬菌體載體之淘選法。從多株抗體表現細胞群，以重鏈與輕鏈之次類之庫的形式取得抗體基因時，利用噬菌體載體之篩選方法係屬有利。編碼為重鏈與輕鏈之可變區之基因，可藉由以適當連結子序列連結，而形成單鏈Fv(scFv)。藉由將編碼為scFv之基因插入噬菌體載體，可取得於表面表現scFv之噬菌體。該噬菌體與所望抗原接觸後，藉由回收與抗原結合之噬菌體，可以回收編碼為具目的結合活性之scFv的DNA。該操作可視需要反複實施，而將具所望之結合活性之scFv濃縮。

【0066】 獲得編碼為目的抗GPC3抗體之V區的cDNA後，將該cDNA以認識插入於該cDNA之兩末端的限制酶部位之限制酶消化者。較佳之限制酶，係認識構成抗體基因之鹼基序列中出現頻度低之鹼基序列並消化。再者，為了將1副本的消化片段以正確方向插入載體，宜插入提供附著末端之限制酶。藉由將以

上述方式經消化之編碼為抗GPC3抗體之V區的cDNA插入適當表現載體，可以取得抗體表現載體。此時，若將編碼為抗體不變區(C區)之基因、與編碼為前述V區之基因於框架內融合，則可取得嵌合抗體。在此，嵌合抗體係指不變區與可變區之來源不同者。因此，除了小鼠－人類等的異種嵌合抗體，人類－人類同種嵌合抗體也包含在本發明之嵌合抗體。藉由預先在具不變區之表現載體插入前述V區基因，可以構建嵌合抗體表現載體。具體而言，可於例如保持有編碼為所望之抗體不變區(C區)之DNA的表現載體之5’側，適當配置消化前述V區基因之限制酶之限制酶認識序列。藉由將以相同組合之限制酶消化過的兩者於框架內融合，可以構建嵌合抗體表現載體。

【0067】 為了製造抗GPC3單株抗體，可以將抗體基因於由表現控制區控制之下表現的方式納入表現載體。用於表現抗體之表現控制區，例如包含增強子或啟動子。又，也可在胺基末端附加適當的信號序列，以使表現的抗體分泌到細胞外。後面記載之參考實施例係使用具胺基酸序列MGWSCIILFLVATATGVHS(序列編號：3)之胜肽當做信號序列，但是也可加成其他適當的信號序列。將表現的多胜肽在上述序列之羧基末端部分切斷，切斷的多胜肽可以成熟多胜肽之形式分泌到細胞外。其次，藉由以該表現載體將適當的寄主細胞轉形，可以取得表現編碼為抗GPC3抗體之DNA的重組細胞。

【0068】 為了表現抗體基因，可將編碼為抗體重鏈(H鏈)及輕鏈(L鏈)之DNA納入分別的表現載體。藉由納入有H鏈與L鏈之載體，對於相同寄主細胞同時轉形(co-transfect)，可以表現具備H鏈與L鏈之抗體分子。或可將編碼為H鏈及L鏈之DNA納入單一的表現載體，而將寄主細胞轉形（參照國際公開WO 94/11523)。

【0069】 用以藉由將經單離之抗體基因導入適當寄主而製作抗體之寄主細胞與表現載體的多數組合為公知。該等表現系均可應用於單離含有本發明之

抗體可變區之域。真核細胞當做寄主細胞時，可適當使用動物細胞、植物細胞、或真菌細胞。具體而言，動物細胞例如以下細胞。

(1)哺乳類細胞、：CHO、COS、骨髓瘤、BHK(baby hamster kidney)、Hela、Vero等

(2)兩生類細胞：非洲爪蟾卵母細胞等

(3)昆蟲細胞：sf9、sf21、Tn5等

【0070】 或植物細胞以煙草(Nicotiana tabacum)等煙草 (Nicotiana)屬來源之細胞而得之抗體基因表現系為公知。植物細胞之轉形可以適當利用癒傷組織培養之細胞。

【0071】 又，真菌細胞可以利用如下的細胞。

酵母：啤酒酵母(Saccharomyces serevisiae)等糖化酵母 (Saccharomyces)屬、甲醇同化酵母(Pichia pastoris)等Pichia屬

絲狀菌：黑麴黴(Aspergillus niger)等麴菌 (Aspergillus)屬

【0072】 又，利用原核細胞之抗體基因之表現系亦為公知。例如使用細菌細胞時，可以適當利用大腸菌(E. coli)、枯草菌等細菌細胞。於該等細胞中，以轉形導入含有目的抗體基因之表現載體。藉由將經轉形之細胞於體外培養，可從該轉形細胞之培養物獲取所望之抗體。

【0073】 重組抗體之產生，除了上述寄主細胞，尚可利用基因轉殖動物。亦即，從導入有編碼為所望抗體之基因的動物，可獲取該抗體。例如，抗體基因藉由於框架內插入編碼為乳汁中固有產生之蛋白質的基因內部，可以構建融合基因。乳汁中分泌之蛋白質，例如可利用山羊β酪蛋白等。將含有插入有抗體基因之融合基因的DNA片段注入山羊胚，並將該經注入之胚胎導入雌山羊體內。從接受胚胎的山羊產生之基因轉殖山羊 (或其子孫)所產之乳汁，可以取得所望之抗體與乳汁蛋白質之融合蛋白質。又，為了增加從基因轉殖山羊產生之含

所望之抗體之乳汁量，可對於基因轉殖山羊投予荷爾蒙(Bio/Technology (1994), 12 (7), 699-702)。

【0074】 本說明書記載之抗原結合分子對於人類投予時，該抗原結合分子中之含有抗體可變區之域，可適當採用以降低對於人類之異種抗原性等為目的經人為改變過的基因重組型抗體來源的域。基因重組型抗體例如包含人化(Humanized)抗體等。該等改造抗體可使用公知方法適當製造。

【0075】 本說明書記載之用於製作抗原結合分子中的含有抗體可變區之域所使用之抗體之可變區，通常由插入在4個框架區(FR)的3個互補性決定區(complementarity-determining region ; CDR)構成。CDR係實質上決定抗體之結合專一性之區域。CDR之胺基酸序列富有多樣性。另一方面，構成FR之胺基酸序列，即使在具有不同之結合專一性的抗體之間也常會顯示高度同一性。所以，一般可利用CDR之移植而將某抗體之結合專一性移植到其他抗體。

【0076】 人化抗體也稱為再構成(reshaped)人類抗體。具體而言，將人類以外之動物例如小鼠抗體之CDR移植到人類抗體而成之人化抗體等為公知。為了獲得人化抗體之一般基因重組方法亦為已知。具體而言，就將小鼠抗體之CDR移植到人類FR的方法而言，例如Overlap Extension PCR為公知。於Overlap Extension PCR，係對於用於合成人類抗體FR之引子中，附加編碼為待移植之小鼠抗體之CDR的鹼基序列。引子各準備4個FR。一般將小鼠CDR移植到人類FR時，選擇與小鼠之FR具高同一性之人類FR時，對於維持CDR機能為有利。亦即，一般較佳為利用與相鄰於待移植之小鼠CDR的FR之胺基酸序列為高同一性之胺基酸序列構成之人類FR。

【0077】 又，連結之鹼基序列可設計為彼此於框架內連接。藉由各引子，可個別合成人類FR。其結果，可獲得於各FR附加有編碼為小鼠CDR之DNA的產物。各產物之編碼為小鼠CDR之鹼基序列，可設計成彼此重疊。接著，使以人

類抗體基因為模板而合成之產物之重疊的CDR部分彼此黏合，進行互補鏈合成反應。利用該反應，人類FR經由小鼠CDR之序列而連結。

【0078】 最後，將連結有3個CDR與4個FR之V區基因，利用黏合在其5'末端與3'末端並附加有適當之限制酶認識序列的引子，將其全長放大。藉由將以上述方式獲得之DNA與編碼為人類抗體C區之DNA以於框架內融合之方式插入於表現載體中，藉此可製作人類型抗體表現用載體。將該重組載體導入寄主並樹立重組細胞後，培養該重組細胞，使編碼為該人化抗體之DNA表現，藉此使該培養細胞之培養物中產生該人化抗體(參照歐洲專利公開EP 239400、國際公開WO1996/002576)。

【0079】 以定性或定量測定以上述方式製作之人化抗體對於抗原之結合活性並進行評價，可以理想地選擇當經由CDR連結時該CDR會形成良好之抗原結合部位的人類抗體之FR。視需要，可以將FR之胺基酸殘基取代，使再構成人類抗體之CDR能形成適當的抗原結合部位。例如，應用將小鼠CDR移植到人類FR時使用之PCR法，可對於FR導入胺基酸序列之突變。具體而言，可對於與FR黏合之引子導入部分的鹼基序列的突變。以如此的引子合成之FR，導入有鹼基序列之突變。以上述方法測定並評價將胺基酸取代過的突變型抗體對於抗原之結合活性，可以選擇具所望性質之突變FR序列(Sato, K.et al., Cancer Res, 1993, 53, 851-856)。

【0080】 又，可以將具有人類抗體基因所有曲目的基因轉殖動物(參照國際公開WO1993/012227、WO1992/003918、WO1994/002602、WO1994/025585、WO1996/034096、WO1996/033735)當做免疫動物，以DNA免疫取得所望之人類抗體。

【0081】 再者，使用人類抗體庫以淘選取得人類抗體之技術亦為已知。例如，將人類抗體之V區以單鏈抗體(scFv)之形式，以噬菌體呈現法使表現在噬菌

體之表面。可以選擇表現與抗原結合之scFv的噬菌體。藉由解析選擇之噬菌體之基因，可以決定編碼為與抗原結合之人類抗體之V區的DNA序列。決定與抗原結合之scFv之DNA序列後，將該V區序列與所望之人類抗體C區之序列於框架內融合後插入適當表現載體，可以製作表現載體。將該表現載體導入上述列舉之適當表現細胞中，並使編碼為該人類抗體之基因表現，可取得該人類抗體。該等方法已為公知(參照國際公開WO1992/001047、WO1992/020791、WO1993/006213、WO1993/011236、WO1993/019172、WO1995/001438、WO1995/015388)。

【0082】 含有具Glypican3(GPC3)結合活性之抗體可變區之域

本說明書中，「含有具Glypican3(GPC3)結合活性之抗體可變區之域」係指含和上述GPC3 蛋白質或其部分胜肽之一部分或全部專一性結合且互補之區而成之抗體之部分。含抗體可變區之域可由一或多數抗體之可變域提供。較佳為，含抗體可變區之域包含抗體輕鏈可變區(VL)與抗體重鏈可變區(VH)。如此之含抗體可變區之域，例如「scFv(single chain Fv)」、「單鏈抗體(single chain antibody)」、「Fv」、「scFv2(single chain Fv 2)」、「Fab」或「F(ab')2」等。

【0083】 含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域

本說明書中，「含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域」係指含和T細胞受體複合體之一部分或全部專一性結合且互補之區而成之T細胞受體複合體抗體之部分。T細胞受體複合體可為T細胞受體自身，也可為和T細胞受體一起構成T細胞受體複合體之適配子(adaptor)分子。適配子宜為CD3。

【0084】 含具T細胞受體結合活性之抗體可變區之域

本說明書中，「含具T細胞受體結合活性之抗體可變區之域」，係指含和T細胞受體之一部分或全部專一性結合且互補之區而成之T細胞受體抗體之部分。

本發明之域所結合之T細胞受體之部分可以為可變區也可以為不變區，較佳

為存在於不變區之抗原決定區。不變區之序列例如RefSeq註冊編號CAA26636.1之T細胞受體α鏈(序列編號：4)、RefSeq註冊編號C25777之T細胞受體β鏈(序列編號：5)、RefSeq註冊編號A26659之T細胞受體γ1鏈(序列編號：6)、RefSeq註冊編號AAB63312.1之T細胞受體γ2鏈(序列編號：7)、RefSeq註冊編號AAA61033.1之T細胞受體δ鏈(序列編號：8)之序列。

【0085】 含具CD3結合活性之抗體可變區之域

本說明書中，「含具CD3結合活性之抗體可變區之域」，係指含和CD3之一部分或全部專一性結合且互補之區而成之CD3抗體之部分。較佳為該域包括抗CD3抗體之輕鏈可變區(VL)與抗CD3抗體之重鏈可變區(VH)。如此之域，例如「scFv (single chain Fv)」、「單鏈抗體(single chain antibody)」、「Fv」、「scFv2 (single chain Fv 2)」、「Fab」或「F(ab')2」等。

【0086】 本發明之含具CD3結合活性之抗體可變區之域只要是結合於存在於構成人CD3之γ鏈、δ鏈或ε鏈序列之抗原決定區即可，可為結合於任一抗原決定區者。本發明中，較佳為使用含有結合於存在人CD3複合體之ε鏈之細胞外區之抗原決定區之抗CD3抗體之輕鏈可變區(VL)與抗CD3抗體之重鏈可變區(VH)之域。如此的域，除了實施例記載之抗CD3抗體之輕鏈可變區(VL)與抗CD3抗體之重鏈可變區(VH)以外，尚有OKT3抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4914-4917)、各種公知之含CD3抗體之輕鏈可變區(VL)與CD3抗體之重鏈可變區(VH)之CD3結合域可理想地使用。又，可適當使用藉由將構成人CD3之γ鏈、δ鏈或ε鏈依前述方法對於所望動物進行免疫而取得之以具所望性質之抗CD3抗體作為起源之含抗體可變區之域。成為含具CD3結合活性之抗體可變區之域之起源之抗CD3抗體可適當使用如前述適當人化之抗體、人抗體。構成CD3之γ鏈、δ鏈或ε鏈之結構其多核苷酸序列記載於序列編號：9(NM_000073.2)、10(NM_000732.4)及11 (NM_000733.3)，其多胜肽序列記載於序列編號：

12(NP_000064.1)、13 (NP_000723.1)及14 (NP_000724.1)(括弧內代表RefSeq註冊編號)。

【0087】 本發明之抗原結合分子之含抗體可變區之域可結合於相同之抗原決定區。在此，相同之抗原決定區可存在於由序列編號：2或序列編號：14之胺基酸序列構成之蛋白質中。或本發明之抗原結合分子之含抗體可變區之域可結合於彼此不同的抗原決定區。在此，不同的抗原決定區可存在於由序列編號：2或序列編號：14之胺基酸序列構成之蛋白質中。

【0088】 專一性

專一性係指專一性結合之分子中其中之一的分子對於其一或多數之結合對象的分子以外之分子未顯示任何顯著結合之狀態。又，含抗體可變區之域也可用在對於某抗原中所含之多數抗原決定區當中特定抗原決定區為專一性的情形。又，含抗體可變區之域所結合之抗原決定區包含在多數不同抗原時，具該含抗體可變區之域之抗原結合分子可以與含該抗原決定區之各種抗原結合。

【0089】 抗原決定區(epitope)

意指抗原中所存在之抗原決定位的抗原決定區，意指本說明書揭示之抗原結合分子中之含抗體可變區之域所結合之抗原上之部位。是以，例如抗原決定區可由其結構定義。又，也可利用認識該抗原決定區之抗原結合分子中對於抗原之結合活性將該抗原決定區定義。抗原為胜肽或多胜肽時，可以利用構成抗原決定區之胺基酸殘基指定抗原決定區。又，抗原決定區為糖鏈時，也可依特定之糖鏈構造指定抗原決定區。

【0090】 直線狀抗原決定區，係含有認識胺基酸一次序列之抗原決定區的抗原決定區。直線狀抗原決定區典型上在固有序列含至少3個，且最普通為至少5個，例如約8～約10個、6～20個胺基酸。

【0091】 立體構造抗原決定區係與直線狀抗原決定區為對照，為含抗原決

定區之胺基酸之一次序列並非所認識之抗原決定區之單一規定成分之抗原決定區(例如，胺基酸之一次序列不一定由規定抗原決定區之抗體所認識之抗原決定區)。立體構造抗原決定區可能包含相對於直線狀抗原決定區為增大之數目之胺基酸。關於立體構造抗原決定區之認識，抗體係認識胜肽或蛋白質之三維構造。例如當蛋白質分子折疊並形成三維構造時，形成立體構造抗原決定區之某胺基酸及/或多胜肽主鏈成為並排，且抗體可認識抗原決定區。決定抗原決定區之立體構造之方法，例如包含X射線結晶學、二維核磁共振分光學及部位專一性旋轉標定及電磁場磁性共振分光學，但不限於該等。例如，參照Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology (1996)、第66卷、Morris(編)。

【0092】 以下例示確認含具有對於GPC3有結合活性之抗體可變區之域之待驗抗原結合分子對於抗原決定區之結合的確認方法，但是確認具有對於T細胞受體複合體有結合活性之含抗體可變區之域的待驗多胜肽聯合體其對於抗原決定區之結合之確認方法，也可依據下列例示適當實施。

【0093】 例如含具有對於GPC3有抗原活性之抗體可變區之域的待驗抗原結合分子，其認識GPC3分子中存在之線狀抗原決定區之情事，例如可以如下方式確認。為了上述目的，合成由構成GPC3之細胞外域的胺基酸序列構成線狀胜肽。該胜肽可以化學合成。或，利用GPC3之cDNA中編碼為相當於細胞外域的胺基酸序列的區域，以基因工程的方法獲得。其次，評價由構成細胞外域之胺基酸序列構成的線狀胜肽、及含具有對GPC3有結合活性之抗體可變區之域的待驗抗原結合分子之間的結合活性。例如，可藉由經固定化之線狀胜肽為抗原之ELISA，而評價該抗原結合分子對於該胜肽之結合活性。或，基於該抗原結合分子對於GPC3表現細胞之結合中，由於線狀胜肽所致之抑制的水平，解明對於線狀胜肽之結合活性。由於該等試驗，可以解明該多抗原結合分子對於線狀胜肽之結合活性。

【0094】 又，含具有對於GPC3有抗原活性之抗體可變區之域的待驗抗原結合分子認識立體構造抗原決定區之情事，可如以下方式確認。為了上述目的，製備表現GPC3之細胞。例如具有含對於GPC3有抗原活性之抗體可變區之域的待驗抗原結合分子當接觸GPC3表現細胞時會強力結合於該細胞，另一方面，該抗原結合分子對於由構成經固定化之GPC3之細胞外域的胺基酸序列構成線狀胜肽實質上不結合時等。在此，實質上不結合，係指為對於人類GPC3表現細胞之結合活性之80%以下、通常50%以下、較佳為30%以下、尤佳為15%以下之結合活性。

【0095】 測定含針對GPC3之抗原結合域的待驗抗原結合分子對於GPC3表現細胞之結合活性之方法，例如Antibodies A Laboratory Manual記載之方法(Ed Harlow, David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988) 359-420)。亦即，可依照以GPC3表現細胞當做抗原之ELISA或FACS(fluorescence activated cell sorting)之原理評價。

【0096】 ELISA格式中，含對於GPC3之抗原結合域的待驗抗原結合分子對於GPC3表現細胞之結合活性，可藉由比較酵素反應所生成之信號水平而定量的評價。亦即於固定化有GPC3表現細胞之ELISA平盤添加待驗抗原結合分子，並且利用認識待驗抗原結合分子之酵素標識抗體而檢測與細胞結合之待驗抗原結合分子。或者，於FACS，製作待驗抗原結合分子之稀釋系列，並藉由決定對於GPC3表現細胞之抗體結合力價(titer)，可比較待驗抗原結合分子對於GPC3表現細胞之結合活性。

【0097】 待驗抗原結合分子對於懸浮於緩衝液等之細胞表面上表現的抗原的結合，可利用流式細胞計數儀檢測。流式細胞計數儀例如已知有以下裝置。

FACSCanto™ II

FACSAria™

FACSArray™

FACSVantage™ SE

FACSCalibur™ (均為BD Biosciences公司之商品名)

EPICS ALTRA HyPerSort

Cytomics FC 500

EPICS XL-MCL ADC EPICS XL ADC

Cell Lab Quanta / Cell Lab Quanta SC(均為Beckman Coulter公司之商品名)

【0098】 例如，就含對於GPC3之抗原結合域的待驗抗原結合分子對於抗原之結合活性之理想測定方法，例如以下方法。首先，以認識與表現GPC3之細胞反應之待驗抗原結合分子的經FITC標記的二次抗體染色。將待驗抗原結合分子以適當的緩衝液稀釋，將該抗原結合分子製備為所望濃度後使用。例如，可使用10μg/ml至10 ng/ml之間的任一濃度。其次，利用FACSCalibur(BD公司)測定螢光強度及細胞數。抗體對於該細胞之結合量，係反映在使用CELL QUEST Software(BD公司)解析而得之螢光強度，亦即幾何平均值(Geometric Mean)。亦即，由該幾何平均值，可測定由待驗抗原結合分子之結合量表示之待驗抗原結合分子之結合活性。

【0099】 含對於GPC3之抗原結合域的待驗抗原結合分子，與抗原結合分子共有抗原決定區之情事，可藉由兩者對於相同抗原決定區之彼此競爭而確認。抗原結合分子間之彼此競爭，可利用交叉阻斷試驗等檢測。例如彼此競爭ELISA分析係較佳的交叉阻斷試驗。

【0100】 具體而言，交叉阻斷試驗中，係在微滴定平盤的井上塗覆的GPC3蛋白質，於成為候選的彼此競爭抗原結合分子存在下、或不存在下預備溫育後，添加待驗抗原結合分子。與井中之GPC3蛋白質結合之待驗抗原結合分子之量，間接相關於與對於相同抗原決定區之結合成為彼此競爭的候選者的彼此

競爭抗原結合分子之結合能力。亦即，若競爭抗原結合分子對於相同抗原決定區之親和性愈大，則待驗抗原結合分子對於塗覆有GPC3蛋白質之井之結合活性愈低。

【0101】 經由GPC3蛋白質而與井結合之待驗抗原結合分子之量，可藉由預先標記抗原結合分子而輕易測定。例如，經生物素標記的抗原結合分子，可利用抗生物素過氧化酶接合體以及適當基質而測定。利用過氧化酶等酵素標記之交叉阻斷試驗，特別稱為彼此競爭ELISA分析。抗原結合分子能以可檢測或測定之其他標記物質標記。具體而言，放射標記或螢光標記等為公知。

【0102】 與於候選的彼此競爭抗原結合分子不存在下實施之對照試驗所得之結合活性比較，彼此競爭抗原結合分子若能阻斷含對於GPC3之抗原結合域的待驗抗原結合分子之結合至少20%、較佳為至少20－50%、更佳為至少50%，則該待驗抗原結合分子與彼此競爭抗原結合分子係實質上結合於相同抗原決定區，或對於相同抗原決定區之結合為彼此競爭的抗原結合分子。

【0103】 含對於GPC3之抗原結合域的待驗抗原結合分子所結合之抗原決定區之構造在鑑定時，待驗多胜肽聯合體與對照抗原結合分子共有抗原決定區之情形，可藉由比較兩者之抗原結合分子對於在構成該抗原決定區之胜肽導入有胺基酸突變之胜肽的結合活性而評價。

【0104】 如此測定結合活性之方法，例如可藉由比較前述ELISA格式中，待驗抗原結合分子及對照抗原結合分子對於導入有突變的線狀胜肽的結合活性而測定。就ELISA以外之方法而言，也可藉由將對於結合於管柱之該突變胜肽的結合活性，以使待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子流下該管柱後溶出到溶出液中之抗原結合分子進行定量而測定。使突變胜肽例如與GST之融合胜肽吸附於管柱之方法為公知。

【0105】 又，當鑑定的抗原決定區為立體抗原決定區時，待驗抗原結合分

子與對照抗原結合分子共有抗原決定區之情事，可藉由以下方法評價。首先，製備表現GPC3之細胞以及表現對於抗原決定區導入有突變之GPC3的細胞。對於該等細胞懸浮於PBS等適當緩衝液而成的細胞懸浮液添加待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子。其次，對於經適當緩衝液洗滌的細胞懸浮液，添加能夠認識待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子的經FITC標記的抗體。利用FACSCalibur(BD公司)測定標記抗體所染色之細胞之螢光強度及細胞數。將待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子之濃度以適當緩衝液適當稀釋以製備為所望濃度後使用。例如可使用10μg/ml至10 ng/ml之間的任一濃度。標記抗體對於該細胞之結合量，反映於使用CELL QUEST Software(BD公司)解析所獲得之螢光強度，亦即幾何平均值。亦即藉由獲得該幾何平均值，可以測定以標記抗體之結合量所代表之待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子之結合活性。

【0106】 本方法中，例如「實質上不結合於突變GPC3表現細胞」之情事，可藉由以下方法判斷。首先，將已對於表現突變GPC3之細胞結合之待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子以標記抗體染色。接著，檢測細胞之螢光強度。螢光檢測使用FACSCalibur當做流式細胞計數儀時，獲得之螢光強度可以使用CELL QUEST Software解析。從抗原結合分子存在下及非存在下之幾何平均值，將其比較值(Δ幾何平均)依下列計算式計算，可以求得抗原結合分子之結合所致之螢光強度之增加比例。

【0107】

Δ幾何平均值＝幾何平均值 (抗原結合分子存在下)/幾何平均值 (抗原結合分子非存在下)

【0108】 將由解析獲得之反映待驗抗原結合分子對於突變GPC3表現細胞之結合量的幾何平均比較值(突變GPC3分子Δ幾何平均值)，與反映待驗抗原結合分子對於GPC3表現細胞之結合量的Δ幾何平均值比較值進行比較。於該情形，

求取對於突變GPC3表現細胞及GPC3表現細胞之Δ幾何平均比較值時使用之待驗抗原結合分子之濃度調整為彼此相同或實質上為相同濃度尤佳。可利用預先確認認識GPC3中之抗原決定區的抗原結合分子當做對照抗原結合分子。

【0109】 待驗抗原結合分子對於突變GPC3表現細胞之Δ幾何平均比較值，若比起待驗抗原結合分子對於GPC3表現細胞之Δ幾何平均比較值之至少80%、較佳為50%、更佳為30%、尤佳為15%還小，則判定為「實質上不結合於突變GPC3表現細胞」。求取幾何平均值(Geometric Mean)之計算式，記載於CELL QUEST Software User's Guide(BD biosciences公司)。若比較比較值而其實質上可視為相同之程度，則可評價待驗抗原結合分子與對照抗原結合分子之抗原決定區為相同。

【0110】 Fv(可變片段(variable fragment))

本說明書中，稱為「Fv(variable fragment)」的用語，係指由抗體之輕鏈可變區(VL(light chain variable region))與抗體之重鏈可變區(VH(heavy chain variable region))的配對構成的抗體而來的抗原結合域的最小單位。1988年Skerra與Pluckthun發現藉由在細菌的信號序列的下游插入有抗體之基因的大腸菌中誘導該基因表現，可以於均勻且保持活性的狀態從大腸菌之胞外質區分製備(Science (1988) 240 (4855), 1038-1041)。從胞外質區分製備的Fv，係VH與VL以對於抗原具結合之態樣組合。

【0111】 本說明書中，Fv例如以下之包含(1)二價之抗原結合域、(2)構成IgG1、IgG2a、IgG3或IgG4之Fc區之胺基酸當中含不具對於Fcγ受體之結合活性之Fc區的域、及(3)至少一價之CD3結合域之抗原結合分子中，輕鏈Fv片段及重鏈Fv片段含以具對於抗原CD3之結合的態樣組合並且構成CD3結合域之一組Fv亦為較佳；

二價之scFv當中，一價之scFv以中間為構成CD3結合域之重鏈Fv片段而連結

於構成Fc區之其中一個多胜肽，另一個一價之scFv以中間為構成CD3結合域之輕鏈Fv片段而連結於構成Fc區之另一多胜肽而成的二價之抗原結合域為二價之scFv。

【0112】 scFv、單鏈抗體、或sc(Fv)2

本說明書中，「scFv」、「單鏈抗體」、或「sc(Fv)2」的用語係指在單一多胜肽鏈內，包含來自於重鏈及輕鏈兩者的可變區但是欠缺不變區之抗體片段。一般而言，單鏈抗體更包含可形成能進行抗原結合的所望之構造的VH域與VL域之間的多胜肽連結子。單鏈抗體於The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 113卷, Rosenburg、及、Moore編, Springer-Verlag, New York, 269～315(1994)中，由Pluckthun詳細考察。同樣地，參照國際專利申請案公開WO1988/001649及美國專利第4,946,778號及美國專利第5,260,203號。特定態樣中，單鏈抗體也可為雙專一性、及/或人化。

【0113】 scFv係構成Fv之VH與VL以胜肽連結子連結成的抗原結合域(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85 (16), 5879-5883)。利用該胜肽連結子，VH與VL可以保持在接近的狀態。

【0114】 sc(Fv)2係二個VL與二個VH之4個可變區以胜肽連結子等連結子連結成構成單鏈的單鏈抗體(J Immunol. Methods (1999) 231 (1-2), 177-189)。該二個VH與VL也可來自不同的單株抗體。例如Journal of Immunology (1994) 152 (11), 5368-5374揭示在相同抗原中存在認識二種抗原決定區之雙專一性(bispecific sc(Fv)2)。sc(Fv)2可以利用該技術領域人士公知之方法製作。例如，可藉由將scFv以胜肽連結子等連結子連結而製作。

【0115】 本說明書中，構成sc(Fv)2之抗原結合域之構成，例如二個VH及二個VL以單鏈多胜肽之N末端側為基點，而依VH、VL、VH、VL([VH]連結子[VL]連結子[VH]連結子[VL])之順序排列為特徵的抗體，但二個VH與2個VL之順序不

特別限於上述構成，可以任意順序排列。例如以下順序之構成。

[VL]連結子[VH]連結子[VH]連結子[VL]

[VH]連結子[VL]連結子[VL]連結子[VH]

[VH]連結子[VH]連結子[VL]連結子[VL]

[VL]連結子[VL]連結子[VH]連結子[VH]

[VL]連結子[VH]連結子[VL]連結子[VH]

【0116】 針對sc(Fv)2之分子形態，在WO2006/132352已有詳細記載，該技術領域之人士可依據此等記載製作用於製作本說明書揭示之抗原結合分子用的適當所望之sc(Fv)2。

【0117】 又，本發明之抗原結合分子也可接合PEG等擔體高分子或抗癌劑等有機化合物。又，可以插入糖鏈附加序列並且適當附加使糖鏈獲得所望之效果。

【0118】 結合抗體可變區之連結子，可使用能以基因工程導入之任意胜肽連結子、或合成化合物連結子(例如參照Protein Engineering, 9 (3), 299-305, 1996)揭示之連結子等，但本發明中以胜肽連結子較佳。胜肽連結子之長度不特別限定，可以視目的由該技術領域之人士適當選擇，但較佳長度為5個胺基酸以上(上限不特別限定，但通常為30個胺基酸以下，較佳為20個胺基酸以下)，尤佳為15個胺基酸。sc(Fv)2含有3個胜肽連結子時，可全部使用同長度之胜肽連結子，也可使用不同長度之胜肽連結子。

【0119】 例如為胜肽連結子時：

Ser

Gly・Ser

Gly・Gly・Ser

Ser・Gly・Gly

Gly・Gly・Gly・Ser(序列編號：15)

Ser・Gly・Gly・Gly(序列編號：16)

Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列編號：17)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly(序列編號：18)

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列編號：19)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly(序列編號：20)

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列編號：21)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly(序列編號：22)

(Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列編號：17))n

(Ser・Gly・Gly・Gly・Gly(序列編號：18))n

[n為1以上之整數]等。惟，該技術領域之人士可因應目的適當選擇胜肽連結子之長度或序列。

【0120】 合成化學物連結子(化學交聯劑)為胜肽交聯通常可用之交聯劑，例如N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)、二琥珀醯亞胺基辛二酸酯(DSS)、雙(磺基琥珀醯亞胺基)辛二酸酯(BS3)、二硫代雙(琥珀醯亞胺基丙酸酯)(DSP)、二硫代雙(磺基琥珀醯亞胺基丙酸酯)(DTSSP)、乙二醇雙(琥珀醯亞胺基琥珀酸酯)(EGS)、乙二醇雙(磺基琥珀醯亞胺基琥珀酸酯)(磺基－EGS)、二琥珀醯亞胺基酒石酸鹽(DST)、二磺基琥珀醯亞胺基酒石酸鹽(磺基－DST)、雙[2-(琥珀醯亞胺氧基羰氧基)乙基]碸(BSOCOES)、雙[2-(磺基琥珀醯亞胺氧基羰氧基)乙基]碸(磺基-BSOCOES)等，該等交聯劑有市售。

【0121】 結合4個抗體可變區時，通常需要3個連結子，但可全部使用相同連結子也可使用不同的連結子。

【0122】 Fab、F(ab')2、或Fab'

「Fab」由一條輕鏈、及一條重鏈之CH1區域及可變區構成。Fab分子之重鏈

無法與其他重鏈分子形成雙硫鍵。

【0123】 「F(ab')2」及「Fab'」，係指將免疫球蛋白(單株抗體)以蛋白質分解酵素胃蛋白酶或木瓜酶等處理以製造，在鉸鏈區中之2條H鏈間存在之雙硫鍵的前後消化而生成之抗體片段。例如可製造將IgG以木瓜酶處理，將鉸鏈區中之2條H鏈間存在之雙硫鍵之上游切斷而由VL(L鏈可變區)與CL(L鏈不變區)構成的L鏈、及由VH(H鏈可變區)與CHγ1(H鏈不變區中之γ1區)構成之H鏈片段在C末端區以雙硫鍵結合之相同的2個抗體片段。該等2個相同的抗體片段分別稱為Fab'。

【0124】 「F(ab')2」包含二條輕鏈、及鏈間之雙硫鍵以形成於2條重鏈間之方式含有CH1域及CH2域之一部分不變區之二條重鏈。構成本說明書揭示之抗原結合分子之F(ab')2，可藉由將具所望之抗原結合域的全長單株抗體等以胃蛋白酶等蛋白質分解酵素予以部分消化後，使Fc片段吸附於PROTEIN A管柱而去除以理想地取得。該蛋白質分解酵素只要是藉由適當設定pH等酵素之反應條件而消化全長抗體以限制地產生F(ab')2者即不特別限定，例如胃蛋白酶或無花果蛋白酶(ficin)等。

【0125】 Fc區

構成本說明書揭示之抗原結合分子的Fc區，當將單株抗體等抗體以胃蛋白酶等蛋白質分解酵素予以部分消化後，使片段吸附於PROTEIN A管柱、或PROTEIN G管柱後，以適當溶出緩衝液等使溶出可以理想地取得。該蛋白質分解酵素只要是藉由適當設定pH等酵素之反應條件而能消化單株抗體等抗體者即不特別限定，例如胃蛋白酶或無花果蛋白酶(ficin)等。

【0126】 本說明書記載之抗原結合分子中，包含構成IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之Fc區的胺基酸當中對於Fcγ受體之結合活性降低的Fc區。

【0127】 抗體同種型係由不變區之構造決定。IgG1、IgG2、IgG3、IgG4

之各同種型之不變區，各稱為Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4。構成人類Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4之Fc區的多胜肽的胺基酸序列例如序列編號：23、24、25、26。構成各胺基酸序列之胺基酸殘基、與kabat之EU編號(本說明書也稱為EU INDEX)之間的關係如第12圖所示。

【0128】 Fc區，係指包含二條輕鏈及以鏈間之雙硫鍵形成在2條重鏈間之方式包含CH1域及CH2域間之不變區之一部分的二條重鏈的F(ab')2以外的區。構成本說明書揭示之抗原結合分子之Fc區，可藉由將IgG1、IgG2、IgG3、IgG4單株抗體等以胃蛋白酶等蛋白質分解酵素部分消化後，使吸附於PROTEIN A管柱之區分再溶出而理想地取得。該蛋白質分解酵素只要是藉由適當設定pH等酵素之反應條件而消化全長抗體以限制地產生F(ab')2者即不特別限定，例如胃蛋白酶或無花果蛋白酶(ficin)等。

【0129】 Fcγ受體

Fcγ受體係指能結合於IgG1、IgG2、IgG3、IgG4單株抗體之Fc區的受體，也意指實質上由Fcγ受體基因所編碼之蛋白質之家族的各成員。人類中，該家族包含:含同功型(isoform)FcγRIa、FcγRIb及FcγRIc之FcγRI(CD64)；同功型FcγRIIa(含同種異型(allotype)H131及R131)、FcγRIIb(含FcγRIIb-1及FcγRIIb-2)及含FcγRIIc之FcγRII(CD32)；及含同功型FcγRIIIa(含同種異型V158及F158)及FcγRIIIb(含同種異型FcγRIIIb-NA1及FcγRIIIb-NA2)之FcγRIII(CD16)，及各種未發現的人類FcγR類或FcγR同功型或同種異型，但不限於該等。FcγR包含人類、小鼠、大鼠、兔及猴來源，但不限於該等，可為各種生物來源。小鼠FcγR類，包含FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16)及FcγRIII-2(CD16-2)、及各種未發現的小鼠FcγR類或FcγR同功型或同種異型，但不限於該等。如此的Fcγ受體，較佳例有人類FcγRI(CD64)、FcγRIIA(CD32)、FcγRIIB(CD32)、FcγRIIIA(CD16)及/或FcγRIIIB(CD16)。FcγRI之多核苷酸序列及胺基酸序列各記載於序列編號：

27(NM_000566.3)及28(NP_000557.1)，FcγRIIA之多核苷酸序列及胺基酸序列各記載於序列編號：29(BC020823.1)及30(AAH20823.1)，FcγRIIB之多核苷酸序列及胺基酸序列各記載於序列編號：31(BC146678.1)及32(AAI46679.1)，FcγRIIIA之多核苷酸序列及胺基酸序列各記載於序列編號：33(BC033678.1)及34(AAH33678.1)，FcγRIIIB之多核苷酸序列及胺基酸序列各記載於序列編號：35(BC128562.1)及36(AAI28563.1) (括弧內代表RefSeq註冊編號)。Fcγ受體是否對於IgG1、IgG2、IgG3、IgG4單株抗體之Fc區具結合活性，除了上述記載之FACS或ELISA格式以外，可利用ALPHA篩選 (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)或利用表面等離子共振(SPR)現象之BIACORE法等確認(Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010)。

【0130】 又，「Fc配體」或「效應子配體」係指與抗體之Fc區結合而形成Fc/Fc配體複合體之任意生物來源的分子，較佳為多胜肽。Fc配體對於Fc之結合，較佳為誘發1或更多的效應子機能。Fc配體包含Fc受體、FcγR、FcαR、FcεR、FcRn、C1q、C3、甘露聚糖結合凝集素、甘露糖受體、葡萄球菌之PROTEIN A、葡萄球菌之蛋白質G及病毒之FcγR，但不限於該等。Fc配體也包含與FcγR相同之Fc受體之家族Fc受體相同體(FcRH)(Davis et al.,(2002)Immunological Reviews 190, 123-136)。Fc配體也包含與Fc結合之未曾發現的分子。

【0131】 對於Fcγ受體之結合活性

Fc區對於FcγI、FcγIIA、FcγIIB、FcγIIIA及/或FcγIIIB中任一Fcγ受體之結合活性降低之情事，除可藉由上述記載之FACS或ELISA格式，也可利用ALPHA篩選 (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)或利用表面等離子共振(SPR)現象之BIACORE法等確認(Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010)。

【0132】 ALPHA篩選，係使用捐出者與接受者2個珠粒的ALPHA技術，

依據下列原理實施。結合於捐出者珠粒的分子，會與結合於接受者珠粒之分子於生物學上交互作用，僅有2個珠粒於接近狀態時，檢測到發光信號。由雷射激發之捐出者珠粒內的光敏化劑，會將周邊的氧變換為激發狀態之單線態氧(singlet)。單線態氧會往捐出者珠粒周邊擴散，當到達接近的接受者珠粒時，會引起珠粒內之化學發光反應，最終發出光。當結合於捐出者珠粒之分子與結合於接受者珠粒之分子無交互作用時，捐出者珠粒產生之單線態氧不會到達接受者珠粒，故不會引起化學發光反應。

【0133】 例如，經生物素標記之抗原結合分子結合於捐出者珠粒，且於接受者珠粒有以谷胱甘肽S轉移酶(GST)標籤化之Fcγ受體結合。於不存在彼此競爭之具突變Fc區之抗原結合分子時，具野生型Fc區之抗原結合分子會與Fcγ受體交互作用，產生520-620 nm之信號。具未經標籤化之突變Fc區的抗原結合分子，會與具野生型Fc區之抗原結合分子彼此競爭Fcγ受體間之交互作用。彼此競爭之結果，可藉由定量表現的螢光減少而決定相對的結合親和性。抗體等抗原結合分子使用Sulfo-NHS-生物素等予以生物素化之方法為公知。就將Fcγ受體以GST標籤化之方法，可適當採用將編碼為Fcγ受體之多核苷酸與編碼為GST之多核苷酸於框架內融合成的融合基因保持於可表現之載體之細胞等中表現，並使用谷胱甘肽管柱精製之方法等。獲得之信號例如可使用GRAPHPAD PRISM(GraphPad公司、San Diego)等軟體，利用非線形迴歸解析，並擬合於單部位彼此競爭(one-site competition)模型而適當解析。

【0134】 若將觀察交互作用之物質的其中之一(配體)固定在感應晶片的金薄膜上，並從感應晶片的背側照光使在金薄膜與玻璃的境界面發生全反射，則一部分反射光會形成反射強度降低的部分(SPR信號)。若觀察交互作用之物質的其中另一者(分析物)流到感應晶片之表面並且配體與分析物結合，則經固定化的配體分子的質量會增加，且感應晶片表面之溶媒之折射率會改變。由於該折

射率之改變，SPR信號之位置會偏移(反之，若結合解離，會回到信號的位置)。Biacore系統取上述偏移量，亦即在感應晶片表面之質量變化為縱軸，表示質量之時間變化當做測定數據(傳感圖)。從傳感圖的曲線可以求取動力學：結合速度常數(ka)與解離速度常數(kd)，從該常數之比可求取親和性(KD)。BIACORE法也可適用抑制測定法。抑制測定法例如記載於Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010。

【0135】 本說明書中，對於Fcγ受體之結合活性降低，係例如基於上述解析方法，比起當為對照之抗原結合分子之彼此競爭活性，待驗抗原結合分子之彼此競爭活性顯示50%以下、較佳為45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、20%以下、15%以下、尤佳為10%以下、9%以下、8%以下、7%以下、6%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、1%以下之結合活性。

【0136】 當做對照之抗原結合分子，可以適當使用具IgG1、IgG2、IgG3或IgG4單株抗體之Fc區的多胜肽聯合體。該Fc區之構造，記載於序列編號：37 (RefSeq註冊編號AAC82527.1之N末端加成A)、38 (RefSeq註冊編號AAB59393.1之N末端加成A)、25 (RefSeq註冊編號CAA27268.1之N加成A)、39 (RefSeq註冊編號AAB59394.1之N末端加成A)。又，當使用具某特定同種型之抗體之Fc區之突變體的抗原結合分子當做待驗物質時，藉由以具該特定同種型之抗體之Fc區的抗原結合分子當做對照，可以驗證該突變體具有之突變對於Fcγ受體之結合活性的效果。如上述，可以適當製作已驗證對於Fcγ受體之結合活性降低之具Fc區之突變體之抗原結合分子。

【0137】 如此的突變體，例如依EU編號於特定胺基酸231A-238S缺失(WO 2009/011941)、C226S、 C229S、 P238S、 (C220S)(J.Rheumatol (2007) 34, 11)、C226S、 C229S(Hum.Antibod.Hybridomas (1990) 1(1), 47-54)、C226S、 C229S、E233P、 L234V、L235A(Blood (2007) 109, 1185-1192)等突變體為公知。

【0138】 亦即，構成特定同種型之抗體之Fc區的胺基酸，依EU編號指定之下列任一胺基酸；220位、226位、229位、231位、232位、233位、234位、235位、236位、237位、238位、239位、240位、264位、265位、266位、267位、269位、270位、295位、296位、297位、298位、299位、300位、325位、327位、328位、329位、330位、331位、332位經取代之具Fc區之抗原結合分子為理想。Fc區之起源抗體之同種型不特別限定，可以適當利用以IgG1、IgG2、IgG3或IgG4單株抗體為起源之Fc區，但較佳為使用以IgG1抗體為起源之Fc區。

【0139】 例如，構成IgG1抗體之Fc區的胺基酸當中，具施有依EU編號指定之下列任一取代(數字代表依EU編號指定之胺基酸殘基之位置，位於數字前之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基，位於數字後之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基)；

(a) L234F、L235E、P331S、

(b) C226S、C229S、P238S、

(c) C226S、C229S、

(d) C226S、C229S、E233P、L234V、L235A

(e) L234A、L235A或L235R、N297A

(f) L235A或L235R、S239K、N297A

之Fc區、或具231位至238位之胺基酸序列缺失之Fc區的抗原結合分子也可適當使用。

【0140】 又，構成IgG2抗體之Fc區之胺基酸當中，施以依EU編號指定之下列任一取代(數字代表依EU編號指定之胺基酸殘基之位置，位於數字前之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基，位於數字後之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基)；

(g) H268Q、V309L、A330S、P331S

(h) V234A

(i) G237A

(j) V234A、G237A

(k) A235E、G237A

(l) V234A、A235E、G237A

之具有Fc區的抗原結合分子也可適當使用。

【0141】 又，如下的抗原結合分子也可適當使用，構成IgG3抗體之Fc區之胺基酸當中，施有依EU編號指定下列任一取代(數字代表依EU編號指定之胺基酸殘基之位置，位於數字前之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基，位於數字後之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基)；

(m) F241A

(n) D265A

(o) V264A。

【0142】 又，構成IgG4抗體之Fc區之胺基酸當中，施有依EU編號指定下列任一取代(數字代表依EU編號指定之胺基酸殘基之位置，位於數字前之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基，位於數字後之單字母胺基酸記號代表取代前之胺基酸殘基)；

(p) L235A、G237A、E318A

(q) L235E

(r) F234A、L235A的具Fc區的抗原結合分子也可適當使用。

【0143】 其他較佳例，例如構成IgG1抗體之Fc區之胺基酸當中，依EU編號指定之下列任一胺基酸；233位、234位、235位、236位、237位、327位、330位、331位取代為對應的IgG2或IgG4中其EU編號所對應之胺基酸的具Fc區的抗原結合分子。

【0144】 作為其他理想例，構成IgG1抗體之Fc區之胺基酸中，依EU編號指定之下列任一或更多之胺基酸；234位、235位、297位取代成其他胺基酸之具Fc區之抗原結合分子。取代後存在之胺基酸之種類不特別限定，宜為234位、235位、297位中之任一或更多胺基酸取代為丙胺酸之具Fc區之抗原結合分子尤佳。

【0145】 作為其他理想例，例如構成IgG1抗體之Fc區之胺基酸中，依EU編號指定之下列任一胺基酸；265位取代成其他胺基酸之具Fc區之抗原結合分子。取代後存在之胺基酸種類不特別限定，265位之胺基酸取代為丙胺酸之具Fc區之抗原結合分子尤佳。

【0146】 多專一性抗原結合分子

本發明之「多專一性抗原結合分子」之理想態樣之一可列舉多專一性抗體。當使用針對Fcγ受體之結合活性降低之Fc區作為多專一性抗體之Fc區時，也可以適當使用將多專一性抗體作為起源之Fc區。本發明之多專一性抗體尤佳為雙專一性抗體。在此，雙專一性抗體係指有2種不同之專一性之抗體。IgG型之雙專一性抗體可藉由使將2種產生IgG抗體之融合瘤予以融合而生成的混成融合瘤(hybrid hybridoma(quadroma))分泌 (Milstein C et al.Nature (1983) 305, 537-540)。

【0147】 又，IgG型雙專一性抗體係藉由將構成目的之二種IgG之L鏈及H鏈的基因共計四種基因導入細胞並使其共表現而分泌。但該等方法產生之IgG之H鏈與L鏈之組合理論上有10種。從10種IgG精製出由目的組合之H鏈L鏈構成的IgG有困難。再者，目的組合者的分泌量在理論上顯著降低，故需要大規模培養，製造上成本會更增加。

【0148】 所以，本發明之多專一性抗原結合分子可適用促進目的組合之H鏈間及L鏈H鏈間之聯合之技術。

例如:多專一性抗體之聯合化可採用對於抗體H鏈之第2不變區(CH2)或H鏈之第3不變區(CH3)之界面導入電荷性排斥而抑制非目的之H鏈彼此聯合之技術

(WO2006/106905)。

於CH2或CH3之界面導入電荷性排斥而抑制非意圖之H鏈彼此聯合之技術中，在H鏈之另一不變區之界面接觸之胺基酸殘基，例如CH3區之EU編號356號殘基、EU編號439號殘基、EU編號357號殘基、EU編號370號殘基、EU編號399號殘基、EU編號409號殘基對應之區域。

更具體而言例如:可為含有2種H鏈CH3區之抗體，第1H鏈CH3區之以下之(1)~(3)所示之胺基酸殘基之群組選出之1組至3組胺基酸殘基有同種電荷之抗體；(1)為H鏈CH3區所含之胺基酸殘基且EU編號356位及439位之胺基酸殘基、(2)H鏈CH3區所含之胺基酸殘基且EU編號357位及370位之胺基酸殘基、(3)H鏈CH3區所含之胺基酸殘基且EU編號399位及409位之胺基酸殘基。

又，可製作從和上述第1H鏈CH3區為不同之第2H鏈CH3區之前述(1)~(3)所示之胺基酸殘基之群組選出之胺基酸殘基之群組且和前述第1H鏈CH3區有同種電荷之前述(1)~(3)所示之胺基酸殘基之群組所對應之1組至3組胺基酸殘基，具有和前述第1H鏈CH3區之對應之胺基酸殘基有相反電荷之抗體。

上述(1)~(3)記載之各胺基酸殘基於聯合時彼此接近。若為該技術領域中有通常知識者可針對所望之H鏈CH3區或H鏈不變區，利用使用市售軟體之同源性模擬等找到上述(1)~(3)之胺基酸殘基所對應的部位，能適當地將該部位之胺基酸殘基供改變。

【0149】 上述抗體之「具有電荷之胺基酸殘基」宜從例如，以下(a)或(b)中任一群所含之胺基酸殘基選擇較佳；

(a) 麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)、

(b) 離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。

上述抗體中，「有同種電荷」，係指例如:2個以上之胺基酸殘基均具上述(a)或(b)中任一群所含之胺基酸殘基。「有相反電荷」，係指例如，2個以上之胺基

酸殘基中之至少1個胺基酸殘基具有上述(a)或(b)中任一群所含之胺基酸殘基時，其餘的胺基酸殘基具有不同群所含之胺基酸殘基。

於理想態樣，上述抗體也可第1H鏈CH3區與第2H鏈CH3區利用雙硫鍵交聯。

【0150】 本發明中供改變的胺基酸殘基不限於上述抗體之可變區或抗體之不變區之胺基酸殘基。若為該技術領域中有通常知識者，可針對多胜肽變異體或異種多聚體，利用使用市售軟體的同源性模擬等，找出形成界面之胺基酸殘基，並以控制聯合之方式將該部位之胺基酸殘基供改變。

【0151】 本發明之多專一性抗體之聯合化可以更適用其他公知技術。藉由將存在於抗體之其中一H鏈之Fc區之胺基酸側鏈取代成較大側鏈(knob; 突起)並將存在於另一H鏈之相對之Fc區之胺基酸側鏈取代成較小側鏈(hole; 空隙)，以突起能配置於空隙內的方式，能有效率地使具Fc區之有不同胺基酸之多胜肽彼此之聯合化 (WO1996/027011、Ridgway JB et al., Protein Engineering (1996) 9, 617-621、Merchant AM et al. Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681、US20130336973)。

【0152】 此外，本發明之多專一性抗體之形成可更使用其他公知技術。藉由使用抗體之其中一H鏈之CH3之一部分為來自此部分所對應之IgA之序列，另一H鏈之CH3之互補部分導入了來自和此部分對應之IgA之序列而成的strand-exchange engineered domain CH3，能利用CH3的互補的聯合化有效率地引起有不同序列之多胜肽之聯合化(Protein Engineering Design & Selection, 23; 195-202, 2010)。使用此公知技術也能有效率地形成目的之多專一性抗體。

【0153】 此外，多專一性抗體之形成也可利用以下技術:WO2011/028952、WO2014/018572、Nat Biotechnol. 2014 Feb;32(2):191-8.記載之利用抗體之CH1與CL之聯合化、VH、VL之聯合化之抗體製作技術、WO2008/119353、WO2011/131746記載之使用各別製備之單株抗體彼此而製作雙

專一性抗體之技術(Fab Arm Exchange)、WO2012/058768、WO2013/063702記載之控制抗體重鏈之CH3間之聯合之技術、WO2012/023053記載之製作由2種輕鏈與1種重鏈構成之雙專一性抗體之技術、Christoph等(Nature Biotechnology Vol. 31, p 753-758 (2013))記載之利用分別表現由1條H鏈與1條L鏈構成之抗體之一條鏈之2個細菌細胞株之製作雙專一性抗體之技術等。

【0154】 作為多專一性抗體之形成之一態樣，可如上述列舉將二種的單株抗體於還原劑存在下混合，使核心鉸鏈之雙硫鍵開裂後，使其再聯合而獲得異二元化之雙專一性抗體之方法(Fab Arm Exchange)，但藉由在CH3領域之交互作用界面導入靜電交互作用(WO2006/106905)，能於再聯合時更有效率地誘發異二元化(WO2015/046467)。使用了天然型IgG之FAE時，再聯合會隨機發生，故理論上僅能以50%之效率獲得雙專一性抗體，但該方法能以高產率製造雙專一性抗體。

【0155】 又，即使無法有效率地形成目的之多專一性抗體，利用從產生之抗體之中將目的之多專一性抗體予以分離、精製，也可獲得本發明之多專一性抗體。例如有人報告以下方法:藉由於2種H鏈之可變區導入胺基酸取代而賦予等電點(pI)之差異，可以將2種同體與目的之異體抗體以離子交換層析精製(WO2007114325)。又，作為精製異體之方法，至今已有人報告以下方法:使用Protein A 精製由結合於Protein A之小鼠IgG2a之H鏈與不結合於Protein A之大鼠IgG2b之H鏈構成之異二聚化抗體 (WO98050431、WO95033844)。又，藉由使用將為IgG與ProteinA之結合部位之EU編號435號及436號之胺基酸殘基取代成Tyr、His等向ProteinA之結合力不同之胺基酸而成的H鏈，或藉由使用依參考實施例9記載之方法取得之向ProteinA之結合力不同的H鏈，使各H鏈與Protein A之交互作用變化，並使用Protein A管柱，也可有效率地只精製異二聚化抗體。

【0156】 又，也可取得能給予不同之多數H鏈結合能力之共通L鏈並當作

多專一性抗體之共通L鏈使用。藉由將如此之共通L鏈與不同之多數H鏈基因導入到細胞以使IgG表現，能為良好效率之多專一性IgG之表現(Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681)。選擇共通H鏈時，也可利用選擇對應於任意不同之H鏈且顯示高結合能力之共通L鏈之方法(WO2004/065611)。

【0157】 又，作為本發明之Fc區，可適當使用Fc區之C末端之異質性經改善之Fc區。更具體而言，可提供構成IgG1、IgG2、IgG3或IgG4為起源之Fc區之二條多胜肽之胺基酸序列之中，依EU編號指定之446位之甘胺酸、及447位之離胺酸缺失之Fc區。

【0158】 該等技術也可組合多數，例如組合2個以上使用。又，該等技術可以對欲使其聯合之2個H鏈適當地分別適用。再者，該等技術也可對於針對上述Fcγ受體之結合活性降低之Fc區組合使用。又，本發明之抗原結合分子也可為將已施加上述改變者作為基礎，分別製作有同一胺基酸序列之抗原結合分子。

【0159】 作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，包含含有對於Glypican3有結合活性之抗體可變區、及對於CD3有結合活性之抗體可變區之以下(a)至(c)之任一項中記載的雙專一性抗體作為有效成分;

(a) 雙專一性抗體，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：206中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各和序列編號：168中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，共通L鏈之抗體可變區中所含有的CDR1、CDR2及CDR3，係為各分別和序列編號：223中所含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列;

(b) 雙專一性抗體，對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係和序列編號206記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列，對於CD3有結合活性之抗體

可變區係和序列編號168記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之的序列，共通L鏈之抗體可變區係和序列編號223記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的序列;

(c) 雙專一性抗體，具有，對於Glypican3有結合活性且和序列編號385記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的抗體H鏈、對於CD3有結合活性且和序列編號402記載之胺基酸序列有至少80%之同一性的抗體H鏈、及和序列編號410記載之胺基酸序列有至少80%之同一性之抗體的共通L鏈。

上述(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體中，分別規定之重鏈及輕鏈之CDR1、CDR2、CDR3、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈全長、及輕鏈全長之胺基酸序列同一性為至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%以上較理想，更宜為至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上更理想。

本說明書中，序列之同一性，可以序列同一性成為最大之方式因應必要而將序列排列，適當導入空隙(gap)後，就和成為原本之重鏈可變區或輕鏈可變區之胺基酸序列之殘基為同一殘基之比例的方式計算。

【0160】 上述(a)至(c)中任一項之雙專一性抗體中，重鏈及輕鏈之CDR1、CDR2、CDR3、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈全長、及輕鏈全長之胺基酸序列，只要是對於Glypican3或CD3有結合活性即可，該胺基酸序列可有1或多數個胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。該胺基酸序列中，為了製備有1或多數個胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列之該技術領域中有通常知識周知之方法，已知有對於蛋白質導入變異之方法。例如若為該技術領域中有通常知識者，可使用部位專一性變異誘發法(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and

Smith, M.(1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors.Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer,W, Drutsa,V, Jansen,HW, Kramer,B, Pflugfelder,M, and Fritz,HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel,TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection.Proc Natl Acad Sci U S A. 82, 488-492)等，而對於對於Glypican3、或對於CD3有結合活性之抗體之胺基酸序列導入適當變異，藉此製備和具有對於Glypican3有結合活性之序列編號385記載之抗體H鏈、對於CD3有結合活性之序列編號402記載之抗體H鏈、及序列編號410記載之抗體之共通L鏈之雙專一性抗體之重鏈可變區或輕鏈可變區在機能上為同等之變異體。在此，本發明中，「機能上同等」，當對於抗原之結合親和性為同等、或作為多專一性抗原結合分子使用時，對於表現Glypican3之細胞或含該細胞之組織之細胞傷害活性為同等。結合親和性及細胞傷害活性可依據本說明書之記載測定，詳情如後述。

【0161】 改變之胺基酸之個數無限制，例如:40個以內、30個以內、20個以內，較佳為18個以內、16個以內、15個以內、12個以內、10個以內、9個以內、8個以內、7個以內、6個以內、5個以內、4個以內、3個以內、或2個以內。

【0162】 改變胺基酸殘基時，宜變異成保存了胺基酸側鏈之性質的其他胺基酸。例如就胺基酸側鏈之性質而言，可列舉疏水性胺基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性胺基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、具脂肪族側鏈之胺基酸(G、A、V、L、I、P)、具有含羥基之側鏈之胺基酸(S、T、Y)、具有含硫原子之側鏈之胺基酸(C、M)、具有含羧酸及醯胺之側鏈之胺基酸(D、N、E、Q)、具有含鹼基之側鏈之胺基酸(R、K、H)、及具含芳香族之側鏈

之胺基酸(H、F、Y、W) (括弧內皆代表胺基酸之單字母標記)。該等各群內之胺基酸之取代稱為保守性取代。對於某胺基酸序列有1或多數個胺基酸殘基缺失、加成及/或取代為其他胺基酸所得之有修飾之胺基酸序列之多胜肽已知會維持其生物學活性(Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984)81:5662-6； Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res.(1982)10:6487-500; Wang, A. et al., Science (1984) 224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982)79:6409-13)。

【0163】 又，CDR區、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈全長區、或輕鏈全長區之胺基酸序列中，有1或多數胺基酸取代、缺失、加成及/或插入，且對於Glypican3或CD3有結合活性之胺基酸序列，也可從藉由對於由編碼為該CDR區、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈全長區、或輕鏈全長區之胺基酸序列之鹼基序列構成之核酸，在嚴格的條件下進行雜交之核酸獲得。為了將對於由編碼為CDR區、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈全長區、或輕鏈全長區之胺基酸序列之鹼基序列構成之核酸在嚴格的條件下雜交之核酸予以單離之嚴格的雜交條件，可列舉6M 尿素、0.4% SDS、0.5 x SSC、37℃之條件或和其為同等嚴格度的雜交條件。若使用嚴格度更高之條件，例如:6M 尿素、0.4% SDS、0.1 x SSC之條件、42℃ ，可期待單離出相同性更高之核酸。雜交後之洗淨條件，例如0.5xSSC(1xSSC為0.15 M NaCL、0.015M 檸檬酸鈉、pH7.0)、及0.1% SDS、60℃之洗淨，更佳為 0.2xSSC、及0.1% SDS、60℃之洗淨，更佳為 0.2xSSC、及0.1% SDS、62℃之洗淨，更佳為 0.2xSSC、及0.1% SDS、65℃之洗淨，更佳為 0.1xSSC、及0.1% SDS、65℃之洗淨。洗淨時間、次數可適當調節，例如可實施20分鐘3次。單離之核酸之序列之決定，可依後述公知之方法進行。經單離之核酸之相同性，就鹼基序列全體，至少有50%以上，更佳為70%以上、75%以上、80%以上、85%以上，更佳為90%以上(例如:91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%以上)之序列之同一性。

【0164】 也可將利用上述雜交技術之方法，改為利用使用依據編碼為CDR區、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈全長區、或輕鏈全長區之胺基酸序列之鹼基序列情報所合成之引子之基因放大法，例如利用聚合酶連鎖反應(PCR)法，將和由編碼為該區域之胺基酸序列之鹼基序列構成之核酸於嚴格的條件下雜交之核酸予以單離。

【0165】 鹼基序列及胺基酸序列之同一性可依照Karlin與Altschul之演算法BLAST(Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1993)90:5873-7)決定。依據此演算法，已開發出稱為BLASTN、BLASTX之程式(Altschul et al.,J.Mol.Biol.(1990)215:403-10)。當依據BLAST利用BLASTN解析鹼基序列時，參數設為例如score = 100、wordlength = 12。又，當依據BLAST利用BLASTX解析胺基酸序列時，參數設為例如score = 50、wordlength = 3。使用BLAST與Gapped BLAST程式時，使用各程式之預設參數。該等解析方法之具體方法參照公知(NCBI (National Center for Biotechnology Information)之 BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) 之網站；http://www.ncbi.nlm.nih.gov)。

【0166】 作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，含有具實施例及參考實施例記載之樣本編號38抗體(表17)之2個H鏈及共通L鏈之雙專一性抗體作為有效成分。又，作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，包括含有樣本編號38抗體之2個H鏈及共通L鏈之可變區且對於Glypican3及CD3有結合活性之雙專一性抗體作為有效成分。又，作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，包括含有樣本編號38抗體之2個H鏈及共通L鏈中含有的各CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列，且對於Glypican3及CD3有結合活性之雙專一性抗體作為有效成分。

【0167】 作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，包含具有對於

Glypican3有結合活性之序列編號385記載之抗體H鏈、對於CD3有結合活性之序列編號402記載之抗體H鏈、及序列編號410記載之抗體之共通L鏈之雙專一性抗體作為有效成分。

【0168】 作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，包含對於Glypican3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別為序列編號：206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別為序列編號：168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列，共通L鏈之抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3係分別為序列編號：223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區之胺基酸序列的雙專一性抗體作為有效成分。

【0169】 抗體可變區中含有的CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列可依該技術領域中有通常知識者公知之方法鑑定，對此方法無特殊限制。例如可為依Kabat、Chothia、或Contact等該技術領域中有通常知識者周知之編號法之CDR1、CDR2及CDR3區，也可為依其他基準之CDR1、CDR2及CDR3區。作為本發明之非限定之一態樣，就序列編號206中含有的CDR1、CDR2及CDR3區而言，可列舉31-35號(序列編號456)、50-66號(序列編號457)、及99-104號(序列編號458)之胺基酸序列之區域(Kabat之編號法)、或26-32號(序列編號459)、52-57號(序列編號460)、及97-104號(序列編號461)之胺基酸序列之區域(Chothia之編號法)、或30-35號(序列編號462)、47-59號(序列編號463)、及97-103號(序列編號464)之胺基酸序列之區域(Contact之編號法)，但也可為依據其他基準之CDR區。

【0170】 作為本發明之非限定之一態樣，就序列編號168中含有的CDR1、CDR2及CDR3區而言，可分別列舉31-35號(序列編號465)、50-68號(序列編號466)、及101-111號(序列編號467)之胺基酸序列之區域(Kabat之編號法)、或26-32號(序列編號468)、52-59號(序列編號469)、及99-111號(序列編號470)之胺基酸序

列之區域(Chothia之編號法)、或30-35號(序列編號471)、47-61號(序列編號472)、及99-110號(序列編號473)之胺基酸序列之區域(Contact之編號法)，但也可為依據其他基準之CDR區。

【0171】 作為本發明之非限定之一態樣，就序列編號223中含有的CDR1、CDR2及CDR3區而言，可分別列舉24-39號(序列編號474)、55-61號(序列編號475)、及94-102號(序列編號476)之胺基酸序列之區域(Kabat之編號法及Chothia之編號法)、或35-41號(序列編號477)、51-56號(序列編號478)、及94-101號(序列編號479)之胺基酸序列之區域(Contact之編號法)，但也可為依據其他基準之CDR區 (參照第24-1、24-2、及25圖)。

【0172】 作為本發明之非限定之一態樣，提供一種抗癌劑，包含對於Glypican3有結合活性之抗體可變區係序列編號206記載之胺基酸序列，對於CD3有結合活性之抗體可變區係序列編號168記載之胺基酸序列，共通L鏈之抗體可變區係序列編號223記載之胺基酸序列之雙專一性抗體作為有效成分。

【0173】 本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的多專一性抗原結合分子如前述，只要包括如下的域即可，其結構不限定:

(1)含有具Glypican3結合活性之抗體可變區之域、

(2)含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域、及、

(3)含有針對Fcγ受體之結合活性降低之Fc區之域。

本發明中，上述各域可利用胜肽鍵直接連結。例如:使用F(ab')2 作為(1)及(2)之含抗體可變區之域，使用該等Fc區作為(3)含有針對Fcγ受體之結合活性降低之Fc區之域時，當將(1)及(2)記載之含抗體可變區之域與(3)記載之含Fc區之域以胜肽鍵連結時，已連結之多胜肽形成抗體之結構。為了製作如此的抗體，除了從前述融合瘤之培養液精製以外，也可從安定地保持編碼為構成該抗體之多胜肽之多核苷酸的所望寄主細胞之培養液將該抗體精製。

【0174】 本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的理想的具Glypican3結合活性之抗體可變區所含之抗體H鏈可變區，例如:表1記載之抗體H鏈可變區、或CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列和表1記載之抗體H鏈可變區擁有之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列有相同CDR序列之抗體H鏈可變區、或和該可變區為機能上同等的抗體H鏈可變區。

【0175】

[表1]

序列名稱	序列編號	序列名稱	序列編號
H0000	40	GCH042	193
GCH003	170	GCH043	194
GCH005	171	GCH045	195
GCH006	172	GCH053	196
GCH007	173	GCH054	197
GCH008	174	GCH055	198
GCH010	175	GCH056	199
GCH012	176	GCH057	200
GCH013	177	GCH059	201
GCH014	178	GCH060	202
GCH015	179	GCH061	203
GCH016	180	GCH062	204
GCH019	181	GCH064	205
GCH022	182	GCH065	206
GCH023	183	GCH066	207
GCH025	184	GCH067	208
GCH026	185	GCH068	209
GCH027	186	GCH073	210
GCH029	187	GCH094	211
GCH032	188	GCH098	212
GCH034	189	GCH099	213
GCH035	190	GCH100	214
GCH039	191	H0610	215
GCH040	192		

【0176】 又，本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的理想之具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區可以列舉對於T細胞受體有結合活性之抗體可變

區。T細胞受體之中CD3較理想，尤其CD3ε較佳。如此之抗體可變區所含之抗體H鏈可變區，例如:表2記載之抗體H鏈可變區、或CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列和表2記載之抗體H鏈可變區擁有之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列具有相同CDR序列之抗體H鏈可變區、或和該可變區為機能上同等之抗體H鏈可變區。

【0177】

[表2]

序列名稱	序列編號
hCE115H1A	52
CE115H1A177	64
CE115H1A178	65
CE115H1A179	66
CE115H1A180	67
hCE115H1Aa	68
1R01H006	69
1R01H007	70
1R01H008	71
1R01H009	72
1R01H010	73
1R01H011	74
1R01H012	75
1R01H013	76
1R01H014	77
1R01H015	78
1R01H016	79
1R01H017	80
1R01H018	81
1R01H019	82
1R01H020	83
1R01H021	84
1R01H022	85
1R01H023	86
1R01H024	87
1R01H025	88
1R01H026	89
1R01H027	90
1R01H028	91
1R01H029	92
1R01H030	93
1R01H031	94
1R01H032	95
1R01H033	96
1R01H034	97
1R01H035	98

序列名稱	序列編號
1R01H036	99
1R01H037	100
1R01H038	101
1R01H039	102
1R01H040	103
1R01H041	104
1R01H042	105
1R01H043	106
1R01H044	107
1R01H045	108
1R01H046	109
1R01H047	110
1R01H048	111
1R01H049	112
1R01H050	113
1R01H051	114
1R01H052	115
1R01H053	116
1R01H054	117
1R01H055	118
1R01H056	119
1R01H057	120
1R01H058	121
1R01H061	122
1R01H062	123
1R01H063	124
1R01H064	125
1R01H065	126
1R01H066	127
1R01H067	128
1R01H068	129
1R01H069	130
1R01H070	131
1R01H071	132
1R01H072	133
1R01H073	134

序列名稱	序列編號
1R01H074	135
1R01H075	136
1R01H076	137
1R01H077	138
1R01H079	139
1R01H080	140
1R01H081	141
1R01H082	142
1R01H083	143
1R01H084	144
1R01H090	145
1R01H091	146
1R01H092	147
1R01H093	148
1R01H094	149
1R01H095	150
1R01H096	151
1R01H097	152
1R01H098	153
1R01H099	154
1R01H100	155
1R01H101	156
1R01H102	157
1R01H103	158
1R01H104	159
1R01H105	160
1R01H106	161
1R01H107	162
1R01H108	163
1R01H109	164
1R01H110	165
1R01H111	166
1R01H112	167
1R01H113	168
1R01H114	169
1R01I001	420
1R01I002	421
1R01I003	422
1R01I004	423
rCE115H1	424
CE115H1A121	425
CE115H1A122	426
CE115H1A124	427
CE115H1A192	428
CE115H1A236	429
CE115H1A251	430
CE115H1A252	431

【0178】 針對構成抗體H鏈胺基酸序列之胺基酸殘基之CDR區與kabat編號之關係，列舉於第24圖(第24-1及24-2圖)。

本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的具Glypican3結合活性之抗體可變區與具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區所含之抗體L鏈可變區，宜取得能給予對於Glypican3有結合活性之H鏈與對於T細胞受體複合體有結合活性之H鏈兩者之結合能力的共通L鏈，並將其作為多專一性抗原結合分子之共通L鏈可變區較佳。

本發明使用之共通之L鏈可變區可列舉:表3記載之L鏈可變區、或CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列和表3記載之抗體L鏈可變區擁有之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列有相同CDR序列之抗體L鏈可變區、或和該可變區為機能上同等之抗體L可變區。

【0179】

[表3]

序列名稱	序列編號	序列名稱	序列編號	序列名稱	序列編號
I.0000	53	I.0125	264	I.0214	312
I.0002	217	I.0126	265	I.0215	313
I.0003	218	I.0127	266	I.0216	314
I.0006	219	I.0129	267	I.0217	315
I.0007	220	I.0132	268	I.0218	316
I.0008	221	I.0134	269	I.0219	317
I.0009	222	I.0136	270	I.0220	318
I.0011	223	I.0137	271	I.0222	319
I.0012	224	I.0138	272	I.0223	320
I.0013	225	I.0139	273	I.0224	321
I.0014	226	I.0140	274	I.0226	322
I.0015	227	I.0141	275	I.0227	323
I.0016	228	I.0143	276	I.0228	324
I.0032	229	I.0144	277	I.0229	325
I.0038	230	I.0145	278	I.0230	326
I.0039	231	I.0147	279	I.0231	327
I.0041	232	I.0148	280	I.0232	328
I.0042	233	I.0149	281	I.0233	329
I.0043	234	I.0151	282	I.0234	330
I.0044	235	I.0152	283	I.0235	331
I.0045	236	I.0154	284	I.0236	332
I.0046	237	I.0155	285	I.0237	333
I.0047	238	I.0157	286	I.0238	334
I.0062	239	I.0160	287	I.0239	335
I.0063	240	I.0161	288	I.0240	336
I.0064	241	I.0163	289	I.0241	337
I.0065	242	I.0167	290	I.0242	338
I.0066	243	I.0168	291	I.0243	339
I.0069	244	I.0173	292	I.0246	340
I.0075	245	I.0175	293	I.0247	341
I.0079	246	I.0180	294	I.0248	342
I.0082	247	I.0181	295	I.0249	343
I.0085	248	I.0186	296	I.0250	344
I.0089	249	I.0187	297	I.0258	345
I.0090	250	I.0200	298	I.0259	346
I.0091	251	I.0201	299	I.0260	347
I.0093	252	I.0202	300	I.0261	348
I.0104	253	I.0203	301	I.0262	349
I.0106	254	I.0204	302	I.0263	350
I.0107	255	I.0205	303	I.0264	351
I.0109	256	I.0206	304	I.0265	352
I.0113	257	I.0207	305	I.0266	353
I.0115	258	I.0208	306	I.0267	354
I.0117	259	I.0209	307	I.0268	355
I.0120	260	I.0210	308	I.0269	356
I.0122	261	I.0211	309	I.0270	357
I.0123	262	I.0212	310	I.0271	358
I.0124	263	I.0213	311	I.0272	359

【0180】 構成抗體L鏈胺基酸序列之胺基酸殘基之CDR區與kabat編號之關係列舉於第25圖。

【0181】 在此，本發明中，「機能上同等」係指:針對抗原之結合親和性為同等、或作為多專一性抗原結合分子使用時，對於表現Glypican3之細胞或含該細胞之組織之細胞傷害活性為同等。結合親和性及細胞傷害活性可基於本說明書之記載測定。測定細胞傷害活性之細胞可使用表現GPC3之所望之細胞或含該細胞之所望組織，例如可使用表現GPC3之人癌細胞株PC-10或NCI-H446。又，可為抗體不變區對Fcγ受體之結合活性之降低為同等。

【0182】 例如:和本說明書記載之抗體H鏈可變區(原本之H鏈可變區)為機能上同等之抗體H鏈可變區，係指當和本說明書記載之抗體L鏈可變區組合成原本之H鏈之配對時，結合親和性為同等，或作為多專一性抗原結合分子使用時，對於表現Glypican3之細胞或含該細胞之組織之細胞傷害活性為同等。又，和本說明書記載之抗體L鏈可變區(原本之L鏈可變區)為機能上同等之抗體L鏈可變區，係指當和本說明書記載之抗體H鏈可變區組合作為原本L鏈之配對時，結合親和性同等，或作為多專一性抗原結合分子使用時，對於表現Glypican3之細胞或含該細胞之組織之細胞傷害活性為同等。

【0183】 又，「同等」不一定須為同程度之活性，也可活性增強。具體而言，可列舉:針對抗原之結合親和性之情形，和成為對照之抗體可變區之結合親和性(親KD值)比較之值(KD值/親KD值)為1.5以下的情形。KD值/親KD值之值較佳為1.3以下，更佳為1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、或0.5以下。下限無限制，例如10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、或10^{-6} 亦可。具體而言，本發明之KD值/親代KD值之值宜為10^{-6}~$1.5x10^{-0}$，更佳為10^{-6}~10^{-1}，再更佳為10^{-6}~10^{-2}，又更佳為10^{-6}~10^{-3}。細胞傷害活性之情形，可列舉和成為對照之多專一性抗原結合分子之細胞增殖抑制率(親代細胞增殖抑制率)比較之值(細胞增

殖抑制率/親代細胞增殖抑制率)為0.7以上的情形。添加之多專一性抗原結合分子之濃度可適當決定，較佳為例如於0.01nM、0.05nM、0.1nM、0.5nM、或1nM，較佳為0.05nM或0.1nM測定。細胞增殖抑制率/親代細胞增殖抑制率之值較佳為0.8以上，更佳為0.9以上、1.0以上、1.2以上、1.5以上、2以上、3以上、5以上、10以上、或20以上。上限無限制，可為例如10、10^2、10^3、10^4、10^5、或10^6。

【0184】 又，細胞傷害活性的情形，可列舉和相對於原本之多專一性抗原結合分子之細胞之50%增殖抑制濃度(親代細胞50%增殖抑制濃度)比較之值(細胞50%增殖抑制濃度/親代細胞50%增殖抑制濃度)為1.5以下的情形。50%增殖抑制濃度係指:和未添加多專一性抗原結合分子的情形相比，使細胞增殖率減半所須之多專一性抗原結合分子之濃度。「細胞50%增殖抑制濃度/親代細胞50%增殖抑制濃度」之值較佳為1.3以下，更佳為1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、或0.5以下。下限無限制，例如10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、或10^{-6} 亦可。具體而言 10^{-6}~$1.5x10^{-0}$ 較理想，更佳為10^{-6}~10^{-1}，又更佳為10^{-6}~10^{-2}，再更佳為10^{-6}~10^{-3} 。

【0185】 又，針對含具有GPC3結合活性之抗體可變區之域，針對GPC3(例如人GPC3)之KD值例如可為$5x10^{-9}$ M 以下，較佳為 $4x10^{-9}$M以下，例如 $3x10^{-9}$M以下、$2x10^{-9}$M以下、$1x10^{-9}$M以下、$8x10^{-10}$M以下、$5x10^{-10}$M以下、$4x10^{-10}$M以下、$3x10^{-10}$M以下、$2x10^{-10}$M以下、$1x10^{-10}$M以下、$8x10^{-11}$M以下、$5x10^{-11}$M以下、$4x10^{-11}$M以下、$3x10^{-11}$M以下、$2x10^{-11}$M以下、$1x10^{-11}$M以下、$8x10^{-12}$M以下、$5x10^{-12}$M以下、$4x10^{-12}$M以下、$3x10^{-12}$M以下、$2x10^{-12}$M以下、$1x10^{-12}$M以下、$8x10^{-13}$M以下、$5x10^{-13}$M以下、$4x10^{-13}$M以下、$3x10^{-13}$M以下、$2x10^{-13}$M以下、或$1x10^{-13}$M以下。

【0186】 又，針對含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域，針對人T細胞受體複合體，例如人T細胞受體，更具體而言例如人CD3ε鏈之KD值，可為例如 $2x10^{-7}$ M 以下，較佳為$1.5x10^{-7}$ M 以下，例如 $1.4x10^{-7}$M以下、

$1.3x10^{-7}$M以下、$1.2x10^{-7}$M以下、$1x10^{-7}$M以下、$3x10^{-8}$M以下、$2x10^{-8}$M以下、$1x10^{-8}$M以下、$8x10^{-9}$M以下、$5x10^{-9}$M以下、$4x10^{-9}$M以下、$3x10^{-9}$M以下、$2x10^{-9}$M以下、$1x10^{-9}$M以下、$8x10^{-10}$M以下、$5x10^{-10}$M以下、$4x10^{-10}$M以下、$3x10^{-10}$M以下、$2x10^{-10}$M以下、$1x10^{-10}$M以下、$8x10^{-11}$M以下、$5x10^{-11}$M以下、$4x10^{-11}$M以下、$3x10^{-11}$M以下、$2x10^{-11}$M以下、$1x10^{-11}$M以下、$8x10^{-12}$M以下、$5x10^{-12}$M以下、$4x10^{-12}$M以下、$3x10^{-12}$M以下、$2x10^{-12}$M以下、或$1x10^{-12}$M以下。

【0187】 本發明之多專一性抗原結合分子較佳為針對人GPC3及人T細胞受體複合體(例如人CD3ε鏈)之KD值各為$5x10^{-9}$ M以下及 $2x10^{-7}$ M以下，更佳為各為$1x10^{-9}$ M以下及 $5x10^{-8}$ M以下。

【0188】 本發明之「機能上同等」之抗體可變區只要是符合上述條件之抗體H鏈可變區及/或抗體L鏈可變區即可，無特殊限定。如此的抗體可變區，例如:可於上述表1~3之可變區之胺基酸序列有1或多數胺基酸(例如1、2、3、4、5或10胺基酸)取代、缺失、附加及/或插入。為了在胺基酸序列將1或多數胺基酸取代、缺失、附加及/或插入之對於該技術領域中有通常知識者周知的方法已知有對於蛋白質導入變異之方法。例如:若為該技術領域中有通常知識者，可藉由使用部位專一性變異誘發法(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and Smith, M.(1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors.Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer,W, Drutsa,V, Jansen,HW, Kramer,B, Pflugfelder,M, and Fritz,HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel,TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic

selection.Proc Natl Acad Sci U S A. 82, 488-492)等於胺基酸序列導入適當變異，以製備和有上述機能之抗體可變區為機能上同等之可變區。

改變胺基酸殘基時，希望是變異成保守胺基酸側鏈之性質之另一胺基酸。例如胺基酸側鏈之性質可以列舉:疏水性胺基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性胺基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、有脂肪族側鏈之胺基酸(G、A、V、L、I、P)、有含羥基之側鏈之胺基酸(S、T、Y)、有含硫原子之側鏈之胺基酸(C、M)、有含羧酸及醯胺之側鏈之胺基酸(D、N、E、Q)、有含鹼之側鏈之胺基酸(R、K、H)、及有含芳香族之側鏈之胺基酸(H、F、Y、W) (括弧內均表示胺基酸之單字母標記)。該等各群內之胺基酸之取代稱為保守性取代。已知具有藉由對於某胺基酸序列利用1或多個胺基酸殘基之缺失、附加及/或取代為其他胺基酸所為之修飾而得之胺基酸序列之多胜肽會維持其生物學活性(Mark, D. F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1984)81:5662-6； Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res.(1982)10:6487-500; Wang, A. et al., Science(1984)224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1982)79:6409-13)。含如此之胺基酸改變之本發明之可變區，和改變前之可變區之CDR序列、FR序列或可變區全體之胺基酸序列有至少70%，更佳為至少75%，更佳為至少80%，更佳為至少85%，又更佳為至少90%，最佳為至少95%之胺基酸序列同一性。本說明書之序列同一性，係定義為:以序列同一性成為最大的方式將序列排列，導入適當間隙(gap)後，和原本H鏈可變區或L鏈可變區之胺基酸序列之殘基為相同之殘基之比例。胺基酸序列之同一性可以依後述方法決定。

【0189】 改變胺基酸殘基時，希望是如前述變異成保守胺基酸側鏈之性質之另一胺基酸。例如胺基酸側鏈之性質可以列舉:疏水性胺基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性胺基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、有脂肪族側鏈之胺基酸(G、A、V、L、I、P)、有含羥基之側鏈之胺基酸(S、T、Y)、

有含硫原子之側鏈之胺基酸(C、M)、有含羧酸及醯胺之側鏈之胺基酸(D、N、E、Q)、有含鹼之側鏈之胺基酸(R、K、H)、及有含芳香族之側鏈之胺基酸(H、F、Y、W) (括弧內均表示胺基酸之單字母標記)。該等各群內之胺基酸之取代稱為保守性取代。已知具有藉由對於某胺基酸序列利用1或多個胺基酸殘基之缺失、附加及/或取代為其他胺基酸所為之修飾而得之胺基酸序列之多胜肽會維持其生物學活性(Mark, D. F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1984)81:5662-6； Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res.(1982)10:6487-500; Wang, A. et al., Science(1984)224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1982)79:6409-13)。含如此之胺基酸改變之本發明之可變區，和改變前之可變區之CDR序列、FR序列或可變區全體之胺基酸序列有至少70%，更佳為至少75%，更佳為至少80%，更佳為至少85%，又更佳為至少90%，最佳為至少95%之胺基酸序列同一性。本說明書之序列同一性，係定義為:以序列同一性成為最大的方式將序列排列，導入適當間隙(gap)後，和原本H鏈可變區或L鏈可變區之胺基酸序列之殘基為相同之殘基之比例。胺基酸序列之同一性可以依後述方法決定。

【0190】 又，「機能上同等之抗體可變區」，可由例如對於由編碼為上述表1~3記載之可變區之胺基酸序列之鹼基序列構成之核酸於嚴格條件下雜交的核酸獲得。為了將在嚴格條件下和由編碼為可變區之胺基酸序列之鹼基序列構成之核酸雜交的核酸予以單離，嚴格的雜交條件可列舉如前述6 M尿素、0.4% SDS、0.5 x SSC、37℃之條件或和其同等嚴格的雜交條件。若使用更嚴格的條件，例如:6 M尿素、0.4% SDS、0.1 x SSC、42℃之條件，能期待單離相同性更高之核酸。雜交後之洗滌條件例如如前述0.5xSSC(1xSSC係0.15 M NaCL、0.015M 檸檬酸鈉、pH7.0)、及0.1% SDS、60℃之洗滌，更佳為 0.2xSSC、及0.1% SDS、60℃之洗滌，再更佳為 0.2xSSC、及0.1% SDS、62℃之洗滌，又更佳為 0.2xSSC、及0.1% SDS、65℃之洗滌，更佳為 0.1xSSC、及0.1% SDS、65℃之洗滌。已單離

之核酸之定序可依後述公知之方法實施。單離之核酸之相同性，在鹼基序列全體至少有50%以上，更佳為70%以上，更佳為90%以上(例如:95%、96%、97%、98%、99%以上)之序列同一性。

也可將上述利用雜交技術之方法改為使用採用依據編碼為可變區之胺基酸序列之鹼基序列資訊合成之引子之基因放大法，例如:聚合酶連鎖反應(PCR)法，可將會和出編碼為可變區之胺基酸序列之鹼基序列構成之核酸於嚴格條件下雜交的核酸予以單離。

〔0191〕 鹼基序列及胺基酸序列之同一性可依如前述Karlin與Altschul之演算法BLAST(Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1993)90:5873-7)決定。依此演算法，已開發出稱為BLASTN、BLASTX之程式(Altschul et al.,J.Mol.Biol.(1990)215:403-10)。當依據BLAST以BLASTN解析鹼基序列時，參數設為例如score=100、wordlength=12。又，依據BLAST利用BLASTX解析胺基酸序列時，參數設為例如score=50、wordlength=3。使用BLAST與Gapped BLAST程式時，使用各程式的預設參數。該等解析方法之具體手法為公知(NCBI(參照National Center for Biotechnology Information)之BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)之網站；http://www.ncbi.nlm.nih.gov)。

〔0192〕 本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的多專一性抗原結合分子所含之有Glypican3結合活性之抗體可變區與有T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之組合，只要有上述活性即不特別限定，本發明中宜為多專一性抗原結合分子之細胞傷害活性和參考實施例3記載之雙專一性抗體GPC3 ERY22 rCE115為同等或更高之抗原結合分子較佳。在此，「同等」，如上述，不一定要是同程度之活性，活性也可增強。和GPC3 ERY22 rCE115比較為同等，可舉和GPC3 ERY22 rCE115之細胞增殖抑制率(細胞增殖抑制率(GPC3 ERY22 rCE115))比較而得之值(細胞增殖抑制率/細胞增殖抑制率(GPC3 ERY22 rCE115))為0.7以

上，較佳為0.8以上、0.9以上、1.0以上、1.2以上、1.5以上、2以上、3以上、5以上、10以上、或20以上的情形。上限不限制，例如可為10、10^2、10^3、10^4、10^5、或10^6。添加之多專一性抗原結合分子之濃度可適當決定，較佳為於例如0.01nM、0.05nM、0.1nM、0.5nM、或1nM，較佳為0.05nM或0.1nM測定。

【0193】 又，可舉和針對GPC3_ERY22_rCE115之細胞之50%增殖抑制濃度(50%增殖抑制濃度(GPC3_ERY22_rCE115))比較而得之值(細胞50%增殖抑制濃度/細胞50%增殖抑制濃度(GPC3_ERY22_rCE115))為1.5以下的情形。「細胞50%增殖抑制濃度/細胞50%增殖抑制濃度(GPC3_ERY22_rCE115)」之值較佳為1.3以下，更佳為1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、或0.5以下。下限不限制，可以為例如10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、或10^{-6}。具體而言，宜為10^{-6}~$1.5x10^{-0}$，更佳為10^{-6}~10^{-1}，更佳為10^{-6}~10^{-2}，又更佳為10^{-6}~10^{-3} 。

又，針對人GPC3及人T細胞受體複合體(例如人CD3ε鏈)之理想之具體KD值亦如上述。又，細胞可使用表現GPC3之所望之細胞或含該細胞之所望組織，例如可使用表現GPC3之人癌細胞株PC-10或NCI-H446。

【0194】 如此之有Glypican3結合活性之抗體可變區與有T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之組合，例如:表4記載之抗體H鏈可變區之組合、或CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列和表4記載之抗體H鏈可變區擁有之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列具同一CDR序列之抗體H鏈可變區之組合、或和該可變區為機能上同等之抗體H鏈可變區之組合。在此，「機能上同等」如上述記載。

【0195】

[表4]

GPC3抗體的受體複合蛋白	序列編號
H0000/L0011	40/52
H0000/L0201	40/500
H0000/L0203	40/429
H0000/T1R01	40/421
H0000/L0222	40/426
H0610/L0011	215/424
H0610/T1R01	215/103
H0610/T1R02	215/122
H0610/T1R03	215/120
H0610/T1R04	215/132
GC H054/T1R01 H064	197/128
GC H094/T1R01 H087	211/142
GC H094/T1R01 H084	211/144
GC H066/T1R01 H084	206/144
GC H065/T1R01 H082	206/142
GC H094/T1R01 H109	211/164
GC H065/T1R01 H109	206/164
GC H094/T1R01 H168	211/168
GC H066/T1R01 H166	206/168

[0196] 對於如此之有Glypican3結合活性之抗體可變區與有T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之組合為理想之共通L鏈，例如:L0000、L0011、L0201、L0203、L0204、L0206、L0208、L0209、L0211、L0212、L0222、或共通L鏈之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列和此等共通L鏈之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列有1~3個胺基酸殘基取代、缺失、加成及/或插入之CDR序列之共通L鏈。具體組合，例如:表5記載之抗體H鏈可變區及共通L鏈之組合、或CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列和表5記載之抗體可變區及共通L鏈擁有之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列有1~3個胺基酸殘基取代、缺失、加成及/或插入之CDR序列之抗體可變區之組合、或和該可變區為機能上同等之抗體H鏈可變區及共通L鏈之組合。在此「機能上同等」如上述記載。

[0197]

[表5]

GPC3抗體/T細胞受體複合體抗體共同輕鏈	序列編號
H0610/rCE115H/I 0000	215/424/53
H0610/1R01H040/I 0000	215/103/53
H0610/1R01H040/I 0201	215/103/299
H0610/1R01H040/I 0203	215/103/301
H0610/1R01H040/I 0204	215/103/302
H0610/1R01H040/I 0206	215/103/304
H0610/1R01H040/I 0208	215/103/306
H0610/1R01H040/I 0209	215/103/307
H0610/1R01H040/I 0211	215/103/309
H0610/1R01H061/I 0000	215/122/53
H0610/1R01H068/I 0000	215/129/53
H0610/1R01H071/I 0000	215/132/53
GCH054/1R01H067/I 0201	197/128/299
GCH054/1R01H067/I 0212	197/128/310
GCH054/1R01H067/I 0222	197/128/319
GCH054/1R01H067/I 0000	197/128/53
GCH094/1R01H082/I 0201	211/142/299
GCH094/1R01H082/I 0011	211/142/223
GCH094/1R01H084/I 0011	211/144/223
GCH065/1R01H084/I 0011	206/144/223
GCH065/1R01H082/I 0011	206/142/223
GCH094/1R01H109/I 0011	211/164/223
GCH065/1R01H109/I 0011	206/164/223
GCH094/1R01H113/I 0011	211/168/223
GCH065/1R01H113/I 0011	206/168/223

〔0198〕　本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的多專一性抗原結合分子所含之Fc區只要是對於Fcγ受體之結合活性降低之Fc區即無特殊限制，本發明之理想Fc區，例如E22Ih之Fc區部分與E22Ik之Fc區部分之組合、E27/02GsKsc之Fc區部分與E27/04sEpsc之Fc區部分之組合、E27/02sKsc之Fc區部分與E27/04sEpsc之Fc區部分之組合。

〔0199〕　本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的理想多專一性抗原結合分子可列舉包括對於Glypican3有結合活性之抗體可變區與對於CD3ε有結合活性之抗體可變區之雙專一性抗體。和雙專一性抗體GPC3_ERY22_rCE115相比

較，細胞傷害活性為同等或更高較佳。如此的雙專一性抗體，例如:具表17記載之H鏈及L鏈之雙專一性抗體，或結合於和該抗體所結合之抗原決定基重複之抗原決定基且具有對於上述Fcγ受體之結合活性降低之Fc區之雙專一性抗體。

【0200】 在此，某抗體是否認識和其他抗體重複之抗原決定基可利用兩者對於抗原決定基之競爭以確認。抗體間之競爭可利用競爭結合分析評價，就其方式可列舉酵素連結免疫吸附檢定法(ELISA)、螢光能量轉移測定法(FRET)、螢光微量測定技術(FMAT(註冊商標))等。和抗原結合之該抗體之量，與和對於重複之抗原決定基之結合競爭之候選競爭抗體(待驗抗體)之結合能力間接相關。亦即，待驗抗體對於重複之抗原決定基之量、親和性愈大，則該抗體向抗原之結合量愈低，待驗抗體向抗原之結合量愈增加。具體而言，同時對於抗原添加經適當標記之該抗體與待評價之抗體，利用標記檢測已結合之該抗體。和抗原結合之該抗體量可藉由預先標記該抗體而輕易測定。此標記無特殊限制，可選擇因應手法之標記方法。標記方法，具體而言可列舉螢光標記、放射標記、酵素標記等。

例如:對於已固定GPC3或CD3ε之珠粒同時添加經螢光標記之該抗體及未標記之該抗體或待驗抗體，以螢光微量測定技術檢測經標記的該抗體。

【0201】 在此所指「和重複之抗原決定基結合之抗體」，係指就對於經標記之該抗體之結合量因為未標記之該抗體之結合減少50%之濃度(IC_{50})而言，待驗抗體能於未標記之該抗體之IC_{50}之通常、100倍，較佳為80倍，更佳為50倍，更佳為30倍，更佳為10倍高之濃度使標識該抗體之結合量減少至少50%之抗體。

具有和上述抗體所結合之抗原決定基為重複之抗原決定基結合之抗體之抗原結合部位的多專一性抗原結合分子可獲優良的細胞傷害活性。

【0202】 本發明之多專一性抗原結合分子可依和前述重組抗體之製造方法為相同手法製作。

【0203】 併用療法及醫藥組合物

本發明之非限定之一態樣中，本發明之併用療法提供一種傷害細胞、抑制細胞增殖、活化針對癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之免疫、治療癌、或預防癌之方法，係包括投予上述雙專一性抗體與其他抗癌劑之有效量之步驟。在一些實施態樣中，本發明之併用療法相較於上述雙專一性抗體或其他抗癌劑之單獨療法，傷害細胞、抑制細胞增殖、活化針對癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之免疫、治療癌、或預防癌之效果高。於其他實施態樣中，本發明之併用療法具有傷害細胞、抑制細胞增殖、活化針對癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之免疫、治療癌、或預防癌之相乘效果或相加效果。

【0204】 在一些實施態樣中，本發明之「有效量」，係指為了治療或預防個體之疾病為有效之上述雙專一性抗體及/或其他抗癌劑之用量。前述疾病不特別限定，較佳為癌。

【0205】 一些實施態樣中，本發明之「治療」，係指利用本發明之併用療法而使個體之癌細胞數減少、癌細胞之增殖受抑制、腫瘤之尺寸減小、癌細胞對於末梢器官之浸潤受抑制、癌細胞之轉移受抑制、或因癌而引起之各種症狀有所改善。又，一些實施態樣中，本發明之「預防」，係指防止因減少之癌細胞再度增殖導致癌細胞數增加、防止增殖受抑制之癌細胞之再增殖、防止減小之腫瘤之尺寸再度增大。

【0206】 一些實施態樣中，本發明之併用療法提供藉由使用上述雙專一性抗體，而在利用其他抗癌劑實施癌之治療或預防增強該其他抗癌劑之治療或預防效果之方法。另一實施態樣中，本發明之併用療法提供藉由使用其他抗癌劑，而在利用上述雙專一性抗體實施癌治療時，增強該雙專一性抗體之治療或預防效果之方法。在此，治療或預防效果增強，例如:治療之奏效率上昇、為了治療所投予之抗癌劑之量減少、及/或抗癌劑所為之治療期間縮短，但不限定於此等。

於其他實施態樣，本發明之併用療法提供使個體之無增惡生存期間增加之方法，包括投予上述雙專一性抗體及其他抗癌劑之有效量之步驟。

【0207】 一些實施態樣中，本發明之併用療法包括投予上述雙專一性抗體與其他抗癌劑之步驟。該雙專一性抗體與其他抗癌劑，能依該技術領域中公知之任意適當方法投予。例如可將該雙專一性抗體及其他抗癌劑一起(亦即同時)或連續(亦即在不同時點)投予。一些實施態樣中，當將該雙專一性抗體及其他抗癌劑連續 (亦即在不同時點)投予時，該雙專一性抗體與其他抗癌劑之投予間隔不特別限定，可以考慮投予路徑、劑型等要因來設定。例如:0小時~168小時，較佳為0小時~72小時，更佳為0~24小時，又更佳為0小時~12小時，但不限定於此等。

【0208】 一些實施態樣中，係將上述雙專一性抗體與其他抗癌劑同時投予。一些實施態樣中，係將該雙專一性抗體間歇地(亦即段續地)投予。一些實施態樣中，該雙專一性抗體係在其他抗癌劑之投予前投予。一些實施形態中，該雙專一性抗體係在其他抗癌劑之投予後投予。

【0209】 一些實施態樣中，係將其他抗癌劑間歇地(亦即斷續地)投予。一些實施態樣中，其他抗癌劑係在該雙專一性抗體之投予前投予。一些實施態樣中，其他抗癌劑係在該雙專一性抗體之投予後投予。

【0210】 一些實施態樣中，本說明書記載之雙專一性抗體、及公知或本說明書記載之抗癌劑可以使用在上述雙專一性抗體與其他抗癌劑之併用療法。

【0211】 一些實施態樣中，除了上述雙專一性抗體及其他抗癌劑之併用療法，可以更進行追加療法。一些實施態樣中，對於本發明之併用療法追加之療法，可包括追加之該雙專一性抗體及/或其他抗癌劑之投予。

【0212】 作為本發明之非限定之一態樣，本發明提供將上述雙專一性抗體、其他抗癌劑、或該雙專一性抗體與其他抗癌劑組合而成之細胞傷害誘導劑、細胞增殖壓抑劑(細胞增殖抑制劑)、針對癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之免疫

應答活化劑、癌治療劑或癌預防劑(以下稱為醫藥組合物等)。一些實施態樣中，本發明之醫藥組合物等可用在本發明之併用療法。一些實施態樣中，本發明之醫藥組合物等藉由將上述雙專一性抗體與其他抗癌劑併用，相較於該等單獨療法，傷害細胞、抑制細胞增殖、活化針對癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之免疫、或治療或預防癌之效果高。於其他實施態樣中，本發明之醫藥組合物，藉由將上述雙專一性抗體與其他抗癌劑併用，有傷害細胞、抑制細胞增殖、活化針對癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之免疫、或治療或預防癌之相乘效果或相加效果。

【0213】 一些實施態樣中，本發明之「將雙專一性抗體與其他抗癌劑組合而成」的醫藥組合物等，係指為了將上述雙專一性抗體及其他抗癌劑在疾病治療或預防時，同時、分別、或按順序投予而組合而得之醫藥組合物等。例如:本發明之醫藥組合物等，能以雙專一性抗體及其他抗癌劑一起含有之摻合劑之形式提供。又，例如:本發明之醫藥組合物等，可將含有雙專一性抗體之藥劑與含有其他抗癌劑之藥劑分別提供，該等藥劑可同時、或按順序使用。前述疾病不特別限定，較佳為癌。

【0214】 一些實施態樣中，本發明提供一種用以和其他抗癌劑併用之醫藥組合物等，包括上述雙專一性抗體作為有效成分。

一些實施態樣中，本發明提供一種用以和上述雙專一性抗體併用之醫藥組合物等，包括其他抗癌劑作為有效成分。

【0215】 一些實施態樣中，本發明提供藉由將上述雙專一性抗體和其他抗癌劑組合，以增加利用其他抗癌劑實施癌治療時該其他抗癌劑之治療效果之醫藥組合物等。

一些實施態樣中，本發明藉由將其他抗癌劑與上述雙專一性抗體組合，而提供用以增強利用雙專一性抗體實施癌治療時該雙專一性抗體之治療效果之醫

藥組合物等。

【0216】 一些實施態樣中，本發明提供用以製造含有上述雙專一性抗體及/或其他抗癌劑作為有效成分之醫藥組合物等之該雙專一性抗體及/或其他抗癌劑之用途。

【0217】 又，本發明中，含有上述雙專一性抗體及/或其他抗癌劑作為有效成分，係指含有該雙專一性抗體及/或其他抗癌劑作為主要的活性成分，並未限制該雙專一性抗體及/或其他抗癌劑之含有率。

【0218】 一些實施態樣中，本說明書記載之雙專一性抗體及公知或本說明書記載之其他抗癌劑可使用在上述醫藥組合物等。

【0219】 本發明之非限定之一態樣中，前述其他抗癌劑可以列舉:氮芥劑類似物(Nitrogen mustard analogues)、烷基磺酸鹽(Alkyl sulfonates)、伸乙亞胺(Ethylene imines)、亞硝脲(Nitrosoureas)、環氧化合物(Epoxides)、其他烷基化劑、葉酸類似物(Folic acid analogues)、嘌呤類似物(Purine analogues)、嘧啶類似物(Pyrimidine analogues)、其他代謝拮抗劑、長春花鹼或其類似物(Vinca alkaloids or analogues)、鬼臼毒素衍生物(Podophyllotoxin derivatives)、喜樹鹼類似物(Camptothecan analogs)、秋水仙素衍生物(Colchicine derivatives)、紫杉烷(Taxanes)、其他植物鹼或天然物質、放線菌素(Actinomycines)、蒽環類或其關連物質(Anthracyclines or related substances)、其他細胞傷害性抗生物質、鉑劑(Platinum compounds)、甲基聯胺(Methylhydrazines)、激酶抑制劑(Kinase inhibitors)、血管新生抑制劑、荷爾蒙劑、DNA修飾酵素抑制劑、免疫賦活劑、蛋白酶體抑制劑、酵素(Enzymes)、組蛋白去乙醯酶抑制劑(Histone Deacetylase Inhibitors)、DNA修飾酵素抑制劑、細胞介素製劑、類視色素(Retinoids)、免疫檢查點抑制劑、Indoleamine 2,3-Dioxygenase(IDO)抑制劑、共激(co-stimulatory)分子活化劑、天然殺手細胞活化劑、單株抗體、其他分子標靶藥、或除此以外之

抗癌劑，但不限定於此等。作為非限定之一態樣，本發明之其他抗癌劑之例可列舉WO2015/174439、WO2015/156268記載之抗體等，但不限定於此。

【0220】 一些實施態樣中，本發明之「免疫檢查點」，係指在免疫活性細胞(包括T細胞)上表現，並和配體結合，以對於該免疫活性細胞傳遞妨礙免疫應答之信號之分子。免疫檢查點及其配體包括例如:PD-1、CTLA-4、TIM3、LAG3、PD-L1、PD-L2、BTNL2、B7-H3、B7-H4、CD48、CD80、2B4、BTLA、CD160、CD60、CD86、或VISTA等分子，但不限定於此等。一些實施態樣中，本發明之「免疫檢查點抑制劑」，係指藉由妨礙免疫檢查點與其配體結合，以妨礙該免疫檢查點所為之信號傳遞之藥劑。

【0221】 作為本發明之非限定之一態樣，提供前述其他抗癌劑係化學療法劑、T細胞活化激動劑、免疫檢查點抑制劑、或血管新生抑制劑之醫藥組合物。

【0222】 於本發明之非限定之一態樣，化學療法劑可以列舉代謝拮抗劑、植物鹼、或鉑劑，但不限定於此等。代謝拮抗劑之理想例可列舉依諾他濱(enocitabine)、卡培他濱(capecitabine)、卡莫氟(carmofur)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、替加氟(tegafur)、替加氟 - 尿嘧啶(tegafur / uracil)、奈拉濱(nelarabine)、氟尿嘧啶、氟達拉濱(fludarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他丁(pentostatin)、甲氨蝶呤(methotrexate)，但不限定於此。尤其理想之代謝拮抗劑之例可列舉卡培他濱(capecitabine)。植物鹼之理想例可列舉伊立替康(irinotecan)、依托泊苷(etoposide)、多西他賽索布佐生(sobuzoxane docetaxel)、nogitekan、紫杉醇(paclitaxel)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vindesine)、長春鹼(vinblastine)，但不限定於此。尤其理想之植物鹼，例如紫杉醇(paclitaxel)。鉑劑之理想例可列舉奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奈達鉑(nedaplatin)，但不限定於此。尤其理想之鉑劑，例如順鉑。

【0223】 本發明之非限定之一態樣中，T細胞活化激動劑可列舉TNF受體超級家族(TNFRSF)之激動劑抗體、或co-stimulatory分子之激動劑抗體，但不限定於此等。作為「TNF受體超級家族之激動劑抗體」之標靶分子，只要是會活化表現TNF受體超級家族之細胞(例如:T細胞、NK細胞等)之因子即可，並無特殊限制，較佳為屬於「TNF超級家族」或「TNF受體超級家族」之因子。屬於「TNF超級家族」或「TNF受體超級家族」之因子，已知有貢獻於各種免疫細胞之活化之具3聚體結構之配體與該配體所結合之3聚體結構之受體(Nat. Rev. Immunol., 2012, 12, 339-51)。屬於TNF超級家族或TNF受體超級家族之因子，例如:CD137、CD137L、CD40、CD40L、OX40、OX40L、CD27、CD70、HVEM、LIGHT、RANK、RANKL、CD30、CD153、GITR、GITRL, TNFRSF25, TL1A。理想之因子，例如CD137。例如就CD137激動劑抗體之例而言，可列舉Urelumab(CAS登録編號：934823-49-1)、PF-05082566、各種公知之CD137激動劑抗體。

【0224】 屬於共激分子之因子可以列舉TMIGD2、HHLA2、ICOS、ICOS配體、 CD28、 CD80、 CD86等。OX40激動劑抗體之例可列舉MOXR0916、MEDI6469、MEDI0562、MEDI6383、PF-04518600、GSK-3174998、各種公知之OX40激動劑抗體。CD40激動劑抗體之例可以列舉RG-7876、ADC-1013、SEA-CD40、APX005M、Dacetuzumab、各種公知之CD40激動劑抗體。GITR激動劑抗體之例可以列舉AMG228、AMK-1248、MK-4166、BMS-986156、TRX518、各種公知之GITR激動劑抗體。CD27激動劑抗體之例可以列舉Varlilumab(CAS登録編號：1393344-72-3)、各種公知之CD27激動劑抗體。

【0225】 作為本發明之非限定之一態樣，免疫檢查點抑制劑之理想例可列舉PD1抗體、PDL1抗體、CTLA-4抗體、TIM3抗體或LAG3抗體，但不限定於此。例如:PD-1抗體之例可列舉Pembrolizumab(CAS登錄編號：1374853-91-4)、Nivolumab(CAS登錄編號：946414-94-4)、MEDI0680、PDR001、BGB-A317、

REGN2810、SHR-1210、PF-06801591、各種公知之PD1抗體。PD-L1抗體之例可列舉Atezolizumab(CAS登錄編號：1380723-44-3)、Avelumab(CAS登錄編號：1537032-82-8)、Durvalumab(CAS登錄編號：1428935-60-7)、MDX-1105、各種公知之PD-L1抗體。CTLA-4抗體之例可以列舉Ipilimumab(CAS登錄編號：477202-00-9)、Tremelimumab(CAS登錄編號：745013-59-6)、各種公知之CTLA-4抗體。TIM3抗體之例可以列舉MBG452、各種公知之TIM3抗體。LAG3抗體之例可以列舉BMS-986016、LAG525、各種公知之LAG3抗體。

【0226】 作為本發明之非限定之一態樣，血管新生抑制劑之理想例可以列舉VEGFR2抗體，但不限定於此。例如:血管新生抑制劑之例可以列舉貝伐珠單抗(Bevacizumab)、索拉非尼(sorafenib)、依維莫司(everolimus)、西羅莫司(temsirolimus)、各種公知之血管新生抑制劑。

【0227】 一些實施態樣中，本發明之其他抗癌劑，只要是和本發明之雙專一性抗體併用時會增強該其他抗癌劑之治療或預防效果、或增強該雙專一性抗體之治療或預防效果者皆可使用，並無特殊限制。

【0228】 作為本發明之非限定之一態樣，本發明之併用療法可以含有上述雙專一性抗體及至少1種其他治療藥、免疫調節藥、癌治療疫苗、接受T細胞療法(cellular adoptive immunotherapy)、Treg除去等，但不限定於此等。理想的癌治療疫苗可列舉全腫瘤細胞疫苗、腫瘤抗原疫苗、載體系之疫苗、腫瘤溶解性病毒疫苗及樹狀細胞疫苗，但不限定於此等。上述療法以外，也可實施併用外科手術、放射線療法等之多模治療。

【0229】 作為本發明之非限定之一態樣，本發明之併用療法可將上述雙專一性抗體、和使用了細胞介素作為抗腫瘤免疫應答增強藥之細胞介素療法一併進行，如此的療法可列舉IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、IL-23、IL-27、GM-CSF、IFNα(干擾素-α)、IFNα-2b、IFNβ、IFNγ等細胞介素，但不限

定於此等。

【0230】 作為本發明之非限定之一態樣，提供含有上述醫藥組合物之細胞傷害誘導劑、細胞增殖壓抑劑、細胞增殖抑制劑、免疫應答活化劑、癌治療劑或癌預防劑。

【0231】 一些實施態樣中，投予上述雙專一性抗體及/或其他抗癌劑之「個體」，係指人或非人哺乳動物，例如牛、馬、犬、羊、或貓在內之哺乳動物。較佳個體為人。個體包括患者(含人及非人哺乳動物)。一些實施態樣中，該個體係有癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織之患者。成為本發明之抗癌劑、或併用療法之對象之癌細胞或含有癌細胞之腫瘤組織，只要是有Glypican3表現即可，並無特殊限制。本發明之理想Glypican3表現細胞，亦即Glypican3陽性之細胞，為癌細胞。較理想的癌種類例如:胃癌(Gastric)、頭頸部癌(H&N)、食道癌(Esophageal)、肺癌(Lung)、肝癌(Liver)、卵巢癌(Ovary)、乳癌(Breast)、結腸癌(Colon)、腎臟癌(Kidney)、皮膚癌(Skin)、肌肉腫瘤(Muscle)、胰臟癌(Pancreas)、前列腺癌(Prostate)、睪丸癌(Testis)、子宮癌(Uterine)、膽管癌(Cholangiocarcinoma)、默克細胞癌((Merkel cell carcinoma)(Merkel cell)、膀胱癌(Bladder)、甲狀腺癌(Thyroid)、神經鞘瘤(schwannoma)、腎上腺癌(Adrenal gland)、肛門癌(Anus)、中樞神經系腫瘤(Central nervous system)、神經內分泌組織腫瘤(Neuroendocrine tissues)、陰莖癌(Penis)、胸膜腫瘤(Pleura)、唾液腺腫瘤(Salivary gland)、外陰癌(Vulva)、胸腺瘤(thymoma)、小兒癌(威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)、神經母細胞瘤(neuroblastoma)、肉瘤(Sarcoma)、肝母細胞癌(hepatoblastome)、胚細胞腫瘤(germ cell tumor))，但不限定於此。更理想的癌種類可列舉胃癌(Gastric)、頭頸部癌(H&N)、食道癌(Esophageal)、肺癌(Lung)、肝癌(Liver)、卵巢癌(Ovary)、乳癌(Breast)、結腸癌(Colon)、腎臟癌(Kidney)、皮膚癌(Skin)、肌肉腫瘤(Muscle)、胰臟癌(Pancreas)、前列腺癌(Prostate)、睪丸癌(Testis)、子宮癌

(Uterine)，但不限定於此。(Tumori. (2012) 98, 478-484; Tumor Biol. (2015) 36, 4671-4679; Am J Clin Pathol (2008) 130, 224-230; Adv Anat Pathol (2014) 21, 450-460; Med Oncol (2012) 29, 663-669; Clinical Cancer Research (2004) 10, 6612-6621; Appl Immunohistochem Mol Morphol (2009) 17, 40-46; Eur J Pediatr Surg (2015) 25, 138-144; J Clin Pathol (2011) 64, 587-591; Am J Surg Pathol (2006) 30, 1570-1575; Oncology (2007) 73, 389-394; Diagnostic Pathoogy (2010) 64, 1-6; Diagnostic Pathoogy (2015) 34, 1-6; Am J Clin Pathol (2008) 129, 899-906; Virchows Arch (2015) 466, 67-76)

【0232】 一些實施形態中，患者，係指在上述雙專一性抗體與其他抗癌劑之併用療法前，曾接受該雙專一性抗體及/或某種抗癌劑治療之患者。一些實施形態中，患者是無法接受標準療法、或標準療法沒有效的患者。一些實施態樣中，患者罹患之癌為初期或末期。

【0233】 又，本說明書記載之「癌」，不只是指卵巢癌、胃癌等上皮性之惡性腫瘤，尚指慢性淋巴性白血病、何傑金氏淋巴瘤等造血器癌在內的非上皮性之惡性腫瘤，本說明書中，「癌(cancer)」、「癌(carcinoma)」、「腫瘤(tumor)」、「新生物(neoplasm)」等用語並不互相區別而可互相交換。

【0234】 一些實施形態中，成為本發明之抗癌劑、或醫藥組合物(併用療法)之對象之癌種類，宜為每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數為100以上之癌種類較理想，每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數為200以上、300以上、400以上、500以上、600以上、700以上、800以上、900以上、1000以上、1200以上、1400以上、1600以上、1800以上、2000以上之癌種類更佳，每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數為3000以上、4000以上、5000以上、6000以上、7000以上、8000以上、9000以上、10000以上、20000以上、30000以上、40000以上、50000以上之癌種類又更佳。

【0235】 測定每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數之方法，除了本說明書記載之方法以外，可使用該技術領域中有通常知識者公知之方法適當測定，例如使用QIFIKIT (DAKO)，利用流式細胞計數儀可算出細胞表面上之GPC3之antibody binding capacity (ABC)。為了決定是否為投予本發明之抗癌劑或醫藥組合物之對象，可決定從對象候選者單離之組織標品當中之每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數。該標品中，每1細胞之細胞表面上之Glypican3抗原數符合上述基準時，該標品之來源對象可成為本發明之抗癌劑、或醫藥組合物(併用療法)投予之對象。

【0236】 作為本發明之非限定之一態樣，本發明之抗癌劑可使用在治療罹患對於免疫檢查點抑制劑所為之處置為無反應性之癌之患者。例如可對於罹患Glypican3陽性之癌之患者且利用免疫檢查點抑制劑之投予未有所望藥效之患者，利用本發明之抗癌劑進行治療。換言之，可以對於已經利用免疫檢查點抑制劑所為之療法治療之Glypican3陽性之癌，以本發明之抗癌劑加以治療。

【0237】 作為本發明之非限定之一態樣，本發明之醫藥組合物(併用療法)可使用在治療罹患對於免疫檢查點抑制劑所為之處置為無反應性之癌之患者。例如可對於罹患GPC陽性之癌之患者且利用免疫檢查點抑制劑之投予未有所望藥效之患者，利用本發明之醫藥組合物(併用療法)進行治療。換言之，可以對於已經利用免疫檢查點抑制劑所為之療法治療之Glypican3陽性之癌，以本發明之醫藥組合物(併用療法)加以治療。該醫藥組合物中含有的其他抗癌劑之理想例可以列舉免疫檢查點抑制劑，但不限定於此。

【0238】 作為本發明之非限定之一態樣，本發明之醫藥組合物(併用療法)可使用在治療罹患對於本發明之抗癌劑所為之處置為無反應性之癌之患者。例如可對於罹患GPC陽性之癌之患者且本發明之抗癌劑投予後變成對於該抗癌劑有耐受性之患者，或利用本發明之抗癌劑之投予未有所望藥效之患者利用本發

明之醫藥組合物(併用療法)進行治療。換言之，可以對於已經利用本發明之抗癌劑療法治療之Glypican3陽性之癌，以本發明之醫藥組合物(併用療法)加以治療。該醫藥組合物中含有的其他抗癌劑之理想例可以列舉免疫檢查點抑制劑，但不限定於此。

關於Glypican3陽性之癌(已確認Glypican3之表現之癌)，可利用免疫組織染色法、流式細胞法等該技術領域中有通常知識者公知之方法由該技術領域中有通常知識者適當檢查，並判斷Glypican3陽性。

【0239】 於另一觀點，本發明提供一種抗癌劑，將包含含有如下域之多專一性抗原結合分子作為有效成分:(1)含有具Glypican3結合活性之抗體可變區之域、(2)含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域、及(3)含有針對Fcγ受體之結合活性降低之Fc區之域。

【0240】 本發明中「包含含有(1)含有具Glypican3結合活性之抗體可變區之域、(2)含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域、及、(3)含有針對Fcγ受體之結合活性降低之Fc區之域之多專一性抗原結合分子作為有效成分」，係指含有該抗原結合分子作為主要活性成分，該抗原結合分子之含有率不限制。

【0241】 又，視需要可將本發明之多專一性抗原結合分子包封入微膠囊(羥基甲基纖維素、明膠、聚[甲基甲基丙烯酸]等微膠囊)、膠體藥劑運送系(微脂體、白蛋白微球體、微乳劑、奈米粒子及奈米膠囊等)(參照"Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)等)。再者，藥劑製成緩釋性藥劑之方法亦為公知，該方法可適用在本發明之多專一性抗原結合分子(J.Biomed.Mater.Res. (1981) 15, 267-277、Chemtech. (1982) 12, 98-105、美國專利第3773719號、歐洲專利公開公報EP58481號・EP133988號、Biopolymers (1983) 22, 547-556)。

【0242】 本發明之醫藥組合物、或抗癌劑，可經口、非經口投予任一者對於患者投予。較佳為非經口投予。該投予方法具體而言例如注射投予、經鼻投予、經肺投予、經皮投予等。注射投予例如靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、皮下注射等。例如以注射投予可將本發明之醫藥組合物、或抗癌劑全身或局部投予。又，可依患者年紀、症狀選擇適當投予方法。投予量例如一次投予體重每1 kg可從0.0001 mg至1000 mg之範圍選擇投予量。或，可從例如每位患者在0.001 mg/體重至100000 mg/體重的範圍選擇投予量。該投予量例如可定為醫藥組合物中含有的作為有效成分之本發明之多專一性抗原結合分子之量。但是本發明之醫藥組合物、或抗癌劑不限於該等投予量。

【0243】 本發明之醫藥組合物、或抗癌劑可依常法製劑化（例如Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A)，也可同時含有醫藥上可容許之擔體或添加物。例如界面活性劑、賦形劑、著色料、著香料、保存料、安定劑、緩衝劑、懸浮劑、等張化劑、黏結劑、崩散劑、潤滑劑、流動性促進劑、矯味劑等。又，不限於該等，可適當使用其他常用的擔體。具體而言，例如:輕質矽酸酐、乳糖、結晶纖維素、甘露醇、澱粉、羧甲纖維素鈣、羧甲纖維素鈉、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、明膠、中鏈脂肪酸三甘油酯、聚氧乙烯硬化篦麻子油60、白糖、羧甲纖維素、玉米澱粉、無機鹽類等可當做擔體。

【0244】 又，於非限定之一態樣中，本發明提供藉由使表現Glypican3抗原之細胞和會與該抗原結合之本發明之多專一性抗原結合分子及其他抗癌劑接觸以傷害表現該抗原之細胞、或含該表現細胞之腫瘤組織之方法、或抑制該細胞或腫瘤組織之增殖之方法。會和該抗原結合之多專一性抗原結合分子作為在本發明之抗癌劑含有之會和該抗原結合之本發明之抗原結合分子，如上述。會

和該抗原結合之本發明之多專一性抗原結合分子所結合之細胞只要是表現該抗原之細胞即可，無特殊限定。

【0245】 本發明中，「接觸」係藉由在例如試驗管內培養之GPC3抗原表現細胞之培養液中添加該與癌抗原結合之本發明之多專一性抗原結合分子及其他抗癌劑而實行。於該情形，添加之抗原結合分子及/或其他抗癌劑之形狀，可適當使用溶液或由冷凍乾燥等獲得之固體等形狀。以水溶液添加時，可為純粹僅含本發明之多專一性抗原結合分子之水溶液，也可為含例如上述記載之界面活性劑、賦形劑、著色料、著香料、保存料、安定劑、緩衝劑、懸浮劑、等張化劑、黏結劑、崩散劑、潤滑劑、流動性促進劑、矯味劑等之溶液。添加濃度不特別限定，就培養液中之最終濃度而言，較佳為1 pg/ml至1 g/ml之範圍，更佳為1 ng/ml至1 mg/ml，又更佳為於1μg/ml至1 mg/ml。

【0246】 又，本發明中，「接觸」在另一態樣中，也可藉由對於將GPC3抗原現細胞移植到體內之非人類動物，或內在具表現該抗原之細胞的動物投予而實行。投予方法可以利用經口、非經口投予任一者實施。特佳為非經口投予的投予方法，該投予方法具體而言，例如注射投予、經鼻投予、經肺投予、經皮投予等。注射投予如靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、皮下注射等。例如利用注射投予可將本發明之醫藥組合物、或抗癌劑が對全身或局部投予。又，可由待驗動物年紀、症狀選擇適當投予方法。以水溶液投予時，可為純粹僅含本發明之多專一性抗原結合分子之水溶液，也可為含有例如上述記載之界面活性劑、賦形劑、著色料、著香料、保存料、安定劑、緩衝劑、懸浮劑、等張化劑、黏結劑、崩散劑、潤滑劑、流動性促進劑、矯味劑等之溶液。投予量例如一次投予體重每1 kg可從0.0001 mg至1000 mg之範圍選擇投予量。或，可從例如每位患者在0.001 mg/體重至100000 mg/體重的範圍選擇投予量。該投予量例如可為醫藥組合物含有之作為有效成分之本發明之多專一性抗原結合分子之

量。但是本發明之多專一性抗原結合分子不限於該等投予量。

【0247】 由於本發明之多專一性抗原結合分子及其他抗癌劑之接觸引起表現構成該抗原結合分子之具有有Glypican3結合活性之抗體可變區之域所結合之表現Glypican3抗原之細胞中的細胞傷害的評價或測定方法，可適當使用以下方法。就於試管內評價或測定該細胞傷害活性之方法而言，例如細胞傷害性T細胞活性等測定法。本發明之多專一性抗原結合分子是否具T細胞性傷害活性，可以利用公知方法測定(例如Current protocols in Immunology, Chapter 7. Immunologic studies in humans, Editor, John E, Coligan et al., John Wiley & Sons, Inc.,(1993)等)。活性測定時，使用和Glypican3為不同之抗原且與試驗使用之細胞未表現之抗原結合之抗原結合分子，與本發明之多專一性抗原結合分子同樣當做對照，藉由本發明之多專一性抗原結合分子比起當做對照使用之抗原結合分子顯示較強細胞傷害活性，可以判定活性。

【0248】 又，為了於活體內評價或測定細胞傷害活性，例如將表現Glypican3抗原的細胞，移植到非人類待驗動物之皮內或皮下後，於當日或次日起每日或數日間隔將待驗抗原結合分子及/或其他抗癌劑對於靜脈或腹腔內投予。藉由經日測定腫瘤大小，可以將該腫瘤大小的變化的差異規定為細胞傷害活性。與試管內的評價同樣投予成為對照之抗原結合分子，本發明之抗原結合分子之投予群中，腫瘤大小比起對照抗原結合分子之投予群中之腫瘤大小顯著為小時，可判定具細胞傷害活性。

【0249】 對於表現Glypican3抗原的細胞增殖的抑制效果其評價或測定方法，可理想地使用經放射線同位素標定的胸腺嘧啶攝入細胞之測定或MTT法。又，就評價或測定於活體內之細胞增殖抑制活性的方法而言，可以理想地使用與上述記載於活體內評價或測定細胞傷害活性之方法為相同之方法。

【0250】 套組

一些實施態樣中，本發明提供一種套組，包括:(1)上述雙專一性抗體、(2)容器、(3)指示為了治療個體之癌，將前述雙專一性抗體與至少一種抗癌劑予以組合而對於受試者投予之指示書或標籤。於另一實施態樣中，本發明提供一種套組，包括:(1)其他抗癌劑、(2)容器、(3)指示為了治療個體之癌，將前述其他抗癌劑與至少一種上述雙專一性抗體予以組合而對於個體投予之指示書或標籤。

【0251】 於另一實施態樣中，本發明提供一種套組，包括:(1)上述雙專一性抗體、(2)其他抗癌劑、(3)容器、(4) 指示為了治療個體之癌，將前述雙專一性抗體與前述其他抗癌劑予以組合而對於個體投予之指示書或標籤。

【0252】 一些實施形態中，套組更含有醫藥上可以容許之擔體。套組更佳為含有保存在另外的追加容器中的滅菌稀釋劑。套組可更含有用以治療或預防癌之併用療法相關之指示書。

【0253】 一些實施態樣中，「指示書」係指可含有針對醫藥品使用相關之適應症、使用法、用量、投予、禁忌及/或警告的資訊之通常放在醫藥品之市售箱中之指示書。

【0254】 該套組可為只在將本發明之雙專一性抗體與其他抗癌劑組合使用之用途中使用的套組，但只要是在將本發明之雙專一性抗體與其他抗癌劑組合使用之用途中，也可為也用在其他用途之套組。例如本發明之套組之指示書或標籤只要是顯示組合並對個體投予即可，也可揭示除此以外之態樣，例如將該雙專一性抗體或該其他抗癌劑單獨使用。

【0255】 又，本發明係關於具有GPC3結合活性之分子，包括本發明之抗癌劑、或醫藥組合物中含有的多專一性抗原結合分子之具GPC3結合活性之含抗體可變區之域。又，本發明係關於具GPC3結合活性之分子，包括含有該分子所含之H鏈及L鏈各3個CDR(合計6個CDR)之H鏈及L鏈抗體可變區。又，本發明係關於具有T細胞受體複合體結合活性之分子，包括本發明之抗癌劑、或醫藥組合

物中含有的多專一性抗原結合分子之含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域。又，本發明係關於具T細胞受體複合體結合活性之分子，包括該分子所含之H鏈及L鏈之各3個CDR(合計6個CDR)之各H鏈及L鏈之抗體可變區。該等分子可為抗體也可為含有抗體之抗原結合片段之多胜肽。本發明係關於結合於和該等分子重複或競爭之抗原決定基之抗體或含其抗原結合片段之多胜肽。作為含有抗體之抗原結合片段之多胜肽可適當列舉scFv、單鏈抗體(single chain antibody)、Fv、scFv2(single chain Fv 2)、Fab及F(ab')2等。又，該等分子也可為非多專一性(雙專一性)，也可只結合在GPC3或T細胞受體複合體(例如CD3ε鏈)中的某一者。

【0256】 該等分子包括:本說明書之參考實施例具體例示之包含多專一性抗原結合分子之具GPC3結合活性之含抗體可變區之域(包括具GPC3結合活性之H鏈可變區及共通L鏈可變區)之分子、本說明書參考實施例例示之包含多專一性抗原結合分子之含有具T細胞受體複合體結合活性之抗體可變區之域(包括具T細胞受體複合體結合活性之H鏈可變區及共通L鏈可變區)之分子，此外包括此等分子所含之H鏈及L鏈之各3個CDR(合計6個CDR)且具有和相同抗原蛋白質(GPC3或T細胞受體複合體)結合之活性的分子。

【0257】 該等分子因為和本發明之多專一性抗原結合分子的CDR共通，故可期待和本發明之多專一性抗原結合分子為重複之抗原決定基結合。因此該等分子藉由和本發明之多專一性抗原結合分子共存，能和本發明之多專一性抗原結合分子競爭。藉此，例如可作為用以抑制本發明之多專一性抗原結合分子之活性(抗原結合活性、細胞傷害活性、抗腫瘤活性等)的調節劑使用。又，藉由預先使此分子和目標蛋白質(GPC3或T細胞受體複合體)結合，檢測添加本發明之多專一性抗原結合分子時因為競爭而游離出來的分子，作為用以檢測本發明之多專一性抗原結合分子已結合於目標蛋白質之檢測劑為有用。此時該等分子也可

適當地以螢光物質等標記。或該等分子也可以用於篩選結合於和本發明之多專一性抗原結合分子為重複之抗原決定基的新抗體。如上述，若預先使此分子和目標蛋白質(GPC3或T細胞受體複合體)結合，並添加待驗抗體，使已結合之分子游離出來，則此待驗抗體會成為針對和本發明之多專一性抗原結合分子重複之抗原決定基的抗體的候選者。藉此，能有效率地篩選新的多專一性抗原結合分子。

【0258】 該等分子之H鏈可變區及L鏈可變區之CDR之具體組合直接作為本發明之多專一性抗原結合分子之各CDR之組合而使用在本說明書列舉者。該等分子之抗原親和性(KD值)較佳為就本發明之多專一性抗原結合分子之KD值在本說明書例示之值，但不限定於此。

【0259】 「一個(a)」及「一個(an)」之不定冠詞，在本發明中係指一個或二個以上之(亦即至少一個)之不定冠詞之文法上之對象。例如「一個(a)要素」係指一個要素或二個以上之要素。

【0260】 本說明書記載之1或多數態樣予以任意組合者，亦為只要依據該技術領域中有通常知識者之技術常識在技術不矛盾，該技術領域中有通常知識者當然理解為包括在本發明。

【0261】 又，本說明書引用之全部先前技術文獻納入本說明書作為參考。

[實施例]

【0262】 以下依實施例對於本發明更詳細說明，但該等實施例不限制本發明之範圍。

【0263】 [實施例1]使用人週邊血液單核細胞作為效應子細胞之各待驗抗體的T細胞依賴細胞毒性(T cell-dependent cellular cytotoxicity, TDCC)活性

針對各待驗抗體，依據以下之方法測定TDCC活性。使用人週邊血液單核細胞(以下稱為人PBMC)作為效應子細胞，如以下方式測定各待驗抗體之TDCC活

性。

【0264】 (1)人PBMC溶液之製備

使用已預先注入5000單位/5 ml之肝素溶液500 μl的注射器，由中外製藥(股)公司所屬之健常人抽取末梢血50 ml。將使用PBS稀釋成2倍的該末梢血分為4等分，加入已預先注入15 ml之Ficoll-Paque PLUS並實施離心操作之Leucosep淋巴球分離管(GE Healthcare)。對於已分注該末梢血之分離管以1000 g之速度於10分鐘在室溫實施離心分離之操作後，分取單核球分級層。利用含有10%FBS之RPMI-1640(SIGMA)(以下稱為10%FBS/RPMI-1640)將該各分層中含有的細胞洗淨1次後，將該細胞以使其細胞密度成為2 x 10^6細胞/ ml之方式懸浮在各標靶細胞之培養液中。該細胞懸浮液作為效應子細胞，供以後之實驗。

【0265】 (2) LDH游離試驗(TDCC活性)

以LDH釋放法(LDH Cytotoxicity Detection Kit: TAKARA)來評價TDCC活性。首先將以各標靶細胞之培養液稀釋成終濃度之4倍之各濃度(0.000004、0.00004、0.0004、0.004、0.04、0.4、4、40μg/ml)之抗體溶液在96井U底盤之各井中各添加50 μl。然後將以各標靶細胞之培養液製備成2 x 10^5細胞/ml之標靶細胞各接種50 μl (1 x 10^4細胞/井)，於室溫靜置15分鐘。將已在各井中添加了在(1)所製備之各標靶細胞之培養液中製備之人PBMC溶液各100 μl(2 x 10^5細胞/井)而得之該盤，在5%二氧化碳培養箱中於37℃靜置約24小時後，進行離心操作。將該盤之各井中之100 μl之培養上清移到96井平底盤。將催化劑溶液溶於1 ml之H_2O，和染料溶液以1:45混合。將催化劑溶液及染料溶液之混合溶液以100 μl/井分注到已移有培養上清之96井平底盤，於15-30分在室溫靜置。以平盤讀取儀測定490-492nm之吸光度。對照波長設為600-620nm，並從490-492nm之吸光度扣減。將已扣減僅有培養液之井(空白)之平均值的值套用到下式。

依據下式求出細胞傷害活性：

細胞毒性(TDCC) (%) ＝ ((A-B)-C))×100 / (D-C)

在此，A代表標靶細胞、效應子細胞、抗體之混合的吸光度，B代表效應子細胞的吸光度，C代表標靶細胞之吸光度，D代表在標靶細胞添加了Triton X-100的吸光度。

【0266】 其結果，在抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體(參考實施例3之表17記載之樣本編號38抗體)確認了明顯的TDCC(第1圖)。

【0267】 [實施例2]各細胞株之細胞表面上之GPC3之表現量的測定

針對各細胞株，使用QIFIKIT (DAKO)以流式細胞術算出細胞表面上之GPC3之抗體結合能力(antibody binding capacity, ABC)。

【0268】 將各細胞株5 x 10^5細胞以添加了0.5% BSA之CellWASH (BD Bioscience) (以下稱為FACS/PBS)洗淨後，製備成含有終濃度20 μg/mL之小鼠型抗人GPC抗體或對照抗體之50 μL之溶液，於冰上靜置30分鐘。將細胞以FACS/PBS洗淨後，添加50 μL之以FACS/PBS將經FITC標記的山羊抗小鼠IgG抗體稀釋成50倍的溶液，於冰上靜置30分鐘。將細胞以FACS/PBS洗淨後，以流式細胞術解析。ABC係依QIFI KIT之說明書記載的方法算出。

【0269】 計算各細胞株之細胞表面上的GPC3 ABC，並顯示於表6。

[表6]

細胞名	組織	組織學	ABC
MKN-74	胃	腺癌	2.97E3
FU-97	胃	腺癌	5.52E5
SNU-1	胃	腺癌	1.85E4
STM-03	胃	腺癌	不適用(PDX)
SCC152	下咽頭	扁平上皮癌	3.77E4
KYSE70	食道	扁平上皮癌	5.35E4
PC-10	肺	扁平上皮癌	1.21E5
NCI-H446	肺	小細胞癌	6.95E4
huH-1	肝臟	癌	5.66E4
HuH-7	肝臟	癌	4.85E4
RMG-1	卵巢	腺癌	3.00E2
TOV-21G	卵巢	亮細胞腺癌	1.15E4
MDA-MB-134VI	乳腺	癌、乳管癌	1.07E4
HCC1419	乳腺	癌、乳管癌	1.76E4

C2BBe1	大腸	腺癌	5.77E4
RCC-HB	腎臟	腺癌、亮細胞	1.03E4
WM-115	皮膚	黑色素瘤	1.37E3
VMRC-MELG	皮膚	黑色素瘤	1.58E3
SJCRH30	橫紋肌	肉瘤	9.26E3
BxPC-3	胰臟	腺癌	1.06E3
Shmac 4	前列腺	癌	3.46E3
NTERA-2	睪丸	畸形癌	7.60E3
C-33 A	子宮頸部	癌	2.10E3

【0270】 [實施例3]活體內(in vivo)藥效之評價(抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體(參考實施例3之表17記載之樣本編號30、31、32、33、38抗體之單劑的藥效評價試驗、及樣本編號39、40抗體之單劑的藥效評價試驗)

針對實施例1記載之以試管內(in vitro)之分析認為有細胞傷害活性之株中的一些、及活體內(in vivo)繼代之株針對使用罹癌模型之活體內(in vivo)藥效進行評價。

【0271】 在活體內(In vivo)之藥效評價中，使用稱為NOD scid/T細胞移入模型、人化NOG小鼠模型、或人CD3εδγ基因改變小鼠模型之方法。使用NOD scid/T細胞移入模型之試驗如下列方式實施。將在試管內(in vitro)的分析中確認細胞傷害活性之株中之一些、及經活體內(in vivo)繼代之細胞株移植到NOD scid小鼠。對於已確認腫瘤形成之NOD scid小鼠，移入利用將人PBMC於試管內培養而使其增殖之T細胞。對於該小鼠實施利用投予抗體38及抗體30、31、32、33雙專一性抗體所為的治療。使用人化NOG小鼠模型之試驗，如下列方式實施。將來自臍帶血的CD34陽性造血幹細胞利用尾靜脈注射移植到NOG小鼠。在稱為人化NOG小鼠之該小鼠中，穩定地供給人T細胞。將PC-10細胞株移植到人化NOG小鼠。對於已確認PC-10腫瘤形成之人化NOG小鼠實施利用投予抗體38所為的治療。使用人CD3εδγ基因改變小鼠模型之試驗，係如下列方式實施。將在來自小鼠之細胞株使人GPC3強制表現的細胞，移植到依參考實施例10製作之人CD3εδγ基因改變小鼠模型。對於已確認腫瘤之形成之人CD3εδγ基因改變小鼠，實施利用投予抗體38所為的治療。

【0272】 在NOD scid/T細胞移入模型中之抗體38及抗體30、31、32、33雙專一性抗體之藥效評價試驗如下列方式實施。使用從健常人抽取之血液分離出的PBMC及T cell activation/ expansion kit/ human實施T細胞之擴大培養。將人癌細胞株 (MKN74、FU-97、SNU-1、SCC152、KYSE70、PC-10、HuH-7、TOV-21G、RMG-1、SK-pca31a(SK-HEP-1/hGPC3))與Matrigel基底膜基質混合，移植到NOD scid小鼠(Clea Japan)之皮下。將活體內繼代株(STM-03)作成約2 mm四方之腫瘤組織片，移植到NOD scid小鼠(Clea Japan)之皮下。移植之日設為day 0。小鼠在移植前日已以0.2 mg/隻腹腔內投予了抗唾液酸基(Asialo) GM1抗體(和光純藥)。移植後，在腫瘤已明確存活的階段，因應腫瘤尺寸及體重分群後，再度將抗唾液酸基GM1抗體以0.2 mg/隻對於腹腔內投予。次日，將依前述擴大培養獲得之T細胞以1.5~3×10^7細胞/隻移植到腹腔內。T細胞移植約2~5小時後，抗體38以1 mg/kg (MKN74、FU-97、SNU-1、SCC152、KYSE70、PC-10、HuH-7、TOV-21G、RMG-1、STM-03)進行尾靜脈內投予。投予只實施1次。抗體30、31、32、33雙專一性抗體以5 mg/kg (SK-pca31a)進行尾靜脈內投予。投予只實施1次。

【0273】 抗體39、40雙專一性抗體係以1 mg/kg (PC-10)進行尾靜脈內投予。投予只實施1次。實驗使用之抗體39及抗體40其不變區之序列各不同，但係為在CD3結合可變區、GPC3結合可變區、及L鏈共通可變區有相同胺基酸序列之抗體，依該技術領域中有通常知識者公知之方法製作(CD3結合可變區：序列編號433、GPC結合可變區：序列編號434、L鏈共通可變區：序列編號435)。

【0274】 其結果，抗體38雙專一性抗體相較於溶劑投予群，確認有較明顯的抗腫瘤作用(第2圖)。

其結果，確認抗體39、40雙專一性抗體相較於溶劑投予群有較明顯的抗腫瘤作用(第3圖)。

其結果，確認在抗體30、31、32、33雙專一性抗體相較於溶劑投予群有較

明顯的抗腫瘤作用(第4圖)。

【0275】 人化NOG小鼠模型之抗體38之藥效評價試驗如以下方式實施。對於NOG小鼠(Invivoscience、♀)照射2.5 Gy之X射線。次日，將來自臍帶血之CD34陽性造血幹細胞1 ×10^5細胞對於NOG小鼠利用尾靜脈注射進行移植。16週後，將PC-10人癌細胞與Matrigel基底膜基質混合，移植到人化NOG小鼠之皮下。移植日作為day 0。於腫瘤已明確存活的階段，因應腫瘤尺寸及體重實施分群。將抗體38以0.008、0.04、0.2、1 mg/kg進行尾靜脈內投予。抗體38之投予只實施1次。

【0276】 其結果，確認抗體38投予群相較於溶劑投予群，有用量依存性之明顯的抗腫瘤作用(第5圖)。

【0277】 使用人CD3εδγ基因改變小鼠模型之試驗中之抗體38的藥效評價試驗如下列方式實施。將在小鼠癌細胞株使人GPC3高表現的LLC1/hGPC3癌細胞移植到人CD3εδγ基因改變小鼠(中外製藥、♀)之皮下。移植日定為day 0。在Day11因應腫瘤尺寸及體重實施分群。抗體38以5 mg/kg進行尾靜脈內投予。抗體38之投予實施2次(day11、及day14)。作為對照使用之藥劑，抗人GPC3抗體(WO2006/006693、選殖體名：GC33)、抗小鼠CTLA-4 抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0032)、抗小鼠PD-1抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0146)及抗小鼠PD-L1 抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0101)，以25 mg/kg尾靜脈內投予。抗人GPC3抗體、抗小鼠CTLA-4 抗體, 抗小鼠PD-1抗體及抗小鼠PD-L1 抗體之投予實施2次(day11、及day14)。

【0278】 其結果，抗體38相較於溶劑投予群及抗人GPC3抗體、抗小鼠CTLA-4抗體、抗小鼠PD-1抗體、抗小鼠PD-L1抗體，確認有較明顯的抗腫瘤作用 (第6圖)。

【0279】 [實施例4]活體內(in vivo)藥效之評價(利用抗體38與他劑併用所為之藥效評價試驗)

實施利用抗體38與他劑併用所為之使用罹癌模型的活體內藥效評價試驗。在利用併用所為之活體內藥效評價，係以實施例3記載之NOD scid/T細胞移入模型、實施例3記載之人CD3εδγ基因改變小鼠模型、或人CD3ε基因改變小鼠模型進行評價。使用NOD scid/T細胞移入模型的併用試驗，係如下列方式進行。將MKN45或NCI-H446細胞株移植到NOD scid小鼠。對於已確認明確的腫瘤的NOD scid小鼠，移入利用於試管內培養而使人PBMC增殖的T細胞。對於該小鼠實施利用併用投予抗體38與卡培他濱(capecitabine)、順鉑(cisplatin)或紫杉醇(paclitaxel)所為的治療。在使用人CD3εδγ基因改變小鼠模型之併用試驗，如下列方式進行。將使來自小鼠之細胞株強制表現人GPC3的LLC1/hGPC3癌細胞、或Hepa1-6/hGPC3細胞移植到人CD3εδγ基因改變小鼠。對於已確認明確之腫瘤之形成之人CD3εδγ基因改變小鼠，實施併用投予抗體38與抗小鼠TIM-3抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0115)、抗小鼠LAG-3抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0174)、抗小鼠CD137抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0169)、抗小鼠VEGFR2抗體(BioXCell公司、Catalog#BP0060)所為的治療。人CD3ε基因改變小鼠模型併用試驗，如依下列方式進行。將使來自小鼠之細胞株強制表現人GPC3的Hepa1-6/hGPC3癌細胞移植到人CD3ε基因改變小鼠。對於已確認明確之腫瘤形成之人CD3ε基因改變小鼠實施併用投予抗體38與抗小鼠PD-1抗體(BioXCell公司、Catalog#BE0146)、抗小鼠PD-L1(BioXCell公司、Catalog#BE0101)抗體所為的治療。

【0280】 使用NOD scid/T細胞移入模型之抗體38與他劑之藥效評價試驗，如下列方式進行。使用從健常人抽取之血液分離之PBMC及T cell activation/expansion kit/ human實施T細胞之擴大培養。將人癌細胞株(MKN45, NCI-H446)、與Matrigel基底膜基質混合，移植到NOD scid小鼠(Clea Japan)之皮下。移植之日定為day 0。在移植前日將抗唾液酸基GM1抗體以0.2 mg/隻的量對於小鼠進行腹

腔內投予。移植後，在已確認形成明確腫瘤之階段，因應腫瘤尺寸及體重實施分群後，再度以0.2 mg/隻將抗唾液酸基GM1抗體進行腹腔內投予。在其次日，將前述擴大培養獲得之T細胞以3×10^7細胞/隻移植到腹腔內。T細胞移植約2~5小時後，投予抗體38。卡培他濱(capecitabine)、順鉑(cisplatin)或紫杉醇(paclitaxel)以示於表7之用量、投予療程和抗體38併用投予。

【0281】

[表7]

細胞株	併用藥劑	併用藥劑投予量及投予路徑	併用藥劑投予療程	抗體 38 投予量	抗體 38 投予療程
MKN45	卡培他濱	431 mg/kg 經口投予	Day 17 連續投予 5 天	5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 14
	順鉑	7.5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 13	1 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 14
	紫杉醇	20 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 13	1 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 14
NCI-H446	順鉑	7.5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 14	1 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 15
	紫杉醇	20 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 14 及 day 21	1 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 15

【0282】 其結果，投予了抗體38及併用藥劑之併用群中，相較於抗體38或併用藥單劑群，確認抗腫瘤作用增強(第7圖、第8圖)。

【0283】 從投予了紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)或卡培他濱(capecitabine)與抗體38之後之腫瘤樣本萃取RNA，使用nCounter，如以下方式進行網羅的RNA解析、腫瘤浸潤淋巴球(Tumor infiltrating lymphocyte, TIL)解析、病理解析。

【0284】 腫瘤樣本之製作如以下方式進行。人化NOG小鼠模型中，抗體38與化學療法劑併用之腫瘤樣本之製作如下列方式進行。對於NOG小鼠(In vivo science、♀)照射2.5 Gy之X射線。次日，將來自臍帶血之CD34陽性造血幹細胞1×10^5細胞以尾靜脈注射移植到NOG小鼠。16~20週後，將人癌細胞株 (MKN45, NCI-H446)，與Matrigel基底膜基質混合，移植到人化NOG小鼠之皮下。移植之

日定為day 0。

於腫瘤已存活的階段，因應腫瘤尺寸及體重實施分群。抗體38及併用藥劑係依表21記載之用量、療程投予。在表21記載之時間點，將小鼠處以安樂死，切出腫瘤，保存以供於腫瘤浸潤淋巴球(Tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、病理解析或RNA解析用。

【0285】

[表21]

細胞株	併用藥劑	併用藥劑投予量及投予路徑	併用藥劑投予療程	抗體 38 投予量	抗體 38 投予療程	腫瘤取樣	解析
MKN45	卡培他濱	359 mg/kg 經口投予	從 day 21 連續投予 5 天	5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 22	從卡培他濱投予開始第 14 天	RNA
NCI-H446	順鉑	7.5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 20	5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 21	從抗體 38 投予第 6 天	TIL
	紫杉醇	20 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 20	5 mg/kg 尾靜脈內投予	單次投予 day 21	從抗體 38 投予第 6 天	TIL、RNA、病理

【0286】 RNA解析依如下方式實施。從上述腫瘤樣本萃取RNA(miRNeasy Mini Kit：QIAGEN)，測定RNA濃度(NanoDrop: Thermo Fisher Scientific)。將100 ng之RNA使用nCounter PanCancer Pathway Panel及PanCancer Immune Profiling Panel (NanoStrng)實施網羅的RNA(人)表現解析。常規化係以Panel含有之管家基因進行。解析軟體係使用nSolver (NanoStrng)。

【0287】 其結果，在抗體38與紫杉醇(paclitaxel)、卡培他濱(capecitabine)任一者的化學療法劑的併用中，相較於抗體38及化學療法劑單劑投予群，針對免疫細胞標記、趨化介素、細胞介素、細胞死相關之基因、細胞周期控制相關之基因的表現上昇，細胞周期之進行相關之基因的表現受抑制(第35-1~6圖)。

【0288】 TIL解析如以下方式實施。將從已移植表21記載之NCI-H446之小鼠中投予抗體38第6天的小鼠摘出之腫瘤組織，藉由使用gentleMACSTM Octo Dissociator之酵素處理分離出細胞。將此細胞以CD45、CD3、CD4、CD8、GZMB抗體標記，並使用BD LSRFortessa X-20檢查TIL中之各分級的陽性率。

【0289】 其結果，在抗體38與紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)任一者之化學療法劑的併用中，相較於抗體38及化學療法劑單劑投予群，表現T細胞標記、活化T細胞標記、細胞傷害活性相關之蛋白質的細胞集團增加(第36-1及2圖)。

【0290】 針對腫瘤組織之組織學的解析，將投予了抗體38與紫杉醇(paclitaxel)之小鼠之6日後的腫瘤樣本以10%中性緩衝福馬林液固定後，依常法製作HE染色標本，使用光學顯微鏡實施病理組織學的評價。

【0291】 其結果，因為抗體38確認腫瘤邊緣部及周邊部有免疫細胞之浸潤，在併用抗體38與紫杉醇(paclitaxel)併用時，浸潤範圍加大。

【0292】 使用人CD3εδγ基因改變小鼠模型之抗體38與他劑之藥效評價試驗，如下列方式進行。將在小鼠癌細胞株使人GPC3高表現的Hepa1-6/hGPC3或LLC1/hGPC3癌細胞株，移植到人CD3εδγ基因改變小鼠(中外製藥)之皮下。移植日定為day 0。於已確認形成明確腫瘤之階段，因應腫瘤尺寸及體重實施分群。實施利用抗體38與抗小鼠TIM-3抗體、抗小鼠LAG-3抗體, 抗小鼠CD137抗體或抗小鼠VEGFR2抗體之併用投予所為的治療。和抗體38併用使用之各藥劑的用量示於表8。

【0293】

[表8]

細胞株	模型	併用藥劑	併用藥劑投予量及投予路徑	併用藥劑投予療程	抗體38投予量	抗體38投予療程
Hepa1-6/hGPC3	人 CD3εδγ 基因改變小鼠	TIM3 Ab (選殖體 RMT 3-23)	10 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予	0.2 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予
		LAG-3 Ab (選殖體 C9B7W)	10 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予	0.2 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予
		CD137 Ab (選殖體 LOB12.3)	10 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予	0.2 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予
		VEGFR2 Ab(選殖體 DC101)	10 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予	0.2 mg/kg 尾靜脈內投予	Day 13 單次投予
LLC1/hGPC3	人 CD3εδγ 基因改變小鼠	CD137 Ab (選殖體 LOB12.3)	10 mg/kg 尾靜脈內投予	Day11 及 Day15	5 mg/kg 尾靜脈內投予	Day11 及 Day15

【0294】 其結果，在投予抗體38及併用藥劑之併用群，相較於抗體38或併用藥單劑群，確認抗腫瘤作用之增強(第9圖、第10圖)。

【0295】 使用人CD3ε基因改變小鼠模型之抗體38與他劑的藥效評價試驗如下列方式進行。將使小鼠癌細胞株高表現人GPC3的Hepa1-6/hGPC3癌細胞株移植到人CD3ε基因改變小鼠(中外製藥)之皮下。移植日定為day 0。在Day15因應腫瘤尺寸及體重實施分群。實施利用抗體38與抗小鼠PD-1抗體、抗小鼠PD-L1抗體併用投予所為的治療。和抗體38併用使用之各藥劑之用量示於表9。

【0296】

[表9]

細胞株	模型	併用藥劑	併用藥劑投予量及投予路徑	併用藥劑投予療程	抗體 38 投予量	抗體38投予療程
Hepa1-6/hGPC3	人 CD3ε 基因改變小鼠	PD-1 Ab (選殖體 RMP1-14)	200 μg/小鼠 尾靜脈內投予	Day15 及 day 18	5 mg/kg 尾靜脈內投予	Day15 及 day 18
		PD-L1 Ab (選殖體 10F.9G2)	200 μg/小鼠 尾靜脈內投予	Day15 及 day 18	5 mg/kg 尾靜脈內投予	Day15 及 day 18

【0297】 其結果，在投予抗體38及併用藥劑之併用群，相較於抗體38或併用藥單劑群，確認抗腫瘤作用之增強(第11圖)。

【0298】 [參考實施例]

[參考實施例1] GPC3_ERY22_rCE115之製作與細胞傷害活性之測定

(1-1) GPC3_ERY22_rCE115之製作

將針對癌抗原(GPC3)之IgG作為基本骨架，製作其中一Fab置換成針對CD3 epsilon之結合域之形式之分子。此時，作為基本骨架之IgG之Fc係使用向FcgR(Fcγ受體)之結合性減弱之靜默型Fc。作為針對GPC3之結合域，使用抗GPC3抗體H0000(序列編號：40)/GL4(序列編號：41)。又，作為針對CD3之結合域，使用抗CD3抗體rCE115H/rCE115L(序列編號：42 / 序列編號：43)。

作為抗體H鏈不變區，使用已去除IgG1之C末端之Gly及Lys的G1d，並將其

和H0000/GL4及rCE115H/rCE115L組合使用。又，將抗體H鏈不變區之名稱作為H1時，對應於可變區帶有H0000之抗體之H鏈的序列如H0000-H1所示。在此，在顯示胺基酸之改變的情況中，係如D356K之方式表示。開頭的字母(D356K之D)代表改變前之胺基酸殘基以單字母表記表示時之字母，接續的數字(D356K之356)係指此改變處之EU編號，最後的字母(D356K之K)係指改變後之胺基酸殘基以單字母表示時之字母。依參考實施例5之方法製備IgG1之C末端之Gly及Lys已除去之G1dh(序列編號：44)、於G1dh導入了L234A/L235A/Y349C/T366W之變異的ERY22_Hk(序列編號：45)、於G1dh導入了L234A/L235A/D356C/T366S/L368A/Y407V之變異的ERY22_Hh(序列編號：46)。於各自之H鏈導入L234A及L235A之變異係為了減弱向FcgR(Fcγ受體)之結合性，且Y349C/T366W及D356C/T366S/L368A/Y407V之變異係為了使產生由2個H鏈構成之異二聚化抗體時能有效率地使各H鏈之異體形成而導入。

【0299】 依參考實施例5製作針對GPC3之Fab之VH域與VL域經置換的異二聚化抗體GPC3_ERY22_rCE115(第12a圖)。

亦即，藉由使用和上述方法同樣之附加適當序列之引子的PCR法等之該技術領域中有通常知識者公知的方法，製作分別插入了編碼為L4-ERY22_Hk(序列編號：47)、H0000-ERY22_L(序列編號：48)、rCE115H-ERY22_Hh(序列編號：49)、rCE115L-k0(序列編號：50)之多核苷酸的一系列表現載體。

【0300】 將以下所示組合之表現載體導入到FreeStyle293-F細胞，使各目的分子暫時性表現。

目的分子：GPC3_ERY22_rCE115

由已插入到表現載體之多核苷酸編碼的多胜肽： GL4-ERY22_Hk、H0000-ERY22_L、rCE115H-ERY22_Hh、rCE115L-k0

【0301】 (1-2) GPC3_ERY22_rCE115之精製

將獲得之培養上清添加到Anti FLAG M2管柱(Sigma公司)，實施管柱洗滌後，實施使用0.1 mg/mL FLAG胜肽(Sigma公司)所為之溶出。將含有目的分子之級分添加到HisTrap HP管柱(GE Healthcare公司)，該管柱洗滌後，實施利用咪唑之濃度梯度所為之溶出。將含有目的分子之級分利用超過濾濃縮後，將該級分添加到Superdex 200管柱(GE Healthcare公司)，只回收溶出液之單體級分，藉此獲得經精製之各目的分子。

【0302】 (1-3) 使用人週邊血液單核細胞之GPC3_ERY22_rCE115之細胞傷害活性之測定

針對GPC3_ERY22_rCE115檢查活體外(in vitro)之細胞傷害活性。

(1-3-1) 人週邊血液單核細胞(PBMC)溶液之製備

使用預先將1,000單位/mL之肝素溶液(Novo・heparin注5千單位，Novonordic公司)100 μL注入的注射器，從健常人自願者(成人)抽取末梢血50 mL。將以PBS(-)稀釋2倍後進行4等分而得之末梢血加到預先注入15 mL之Ficoll-Paque PLUS並實施離心操作之Leucosep淋巴球分離管(Cat. No. 227290、Greiner bio-one公司)中。將該分離管離心分離(2,150 rpm、10分鐘、室溫)後分取單核球級分層。以含有10%FBS之Dulbecco's Modified Eagle's Medium(SIGMA公司、以下10%FBS/D-MEM)洗滌單核球級分之細胞1次後，將該細胞使用10%FBS/D-MEM製備成細胞密度為4×10^6 /mL。將以此方式製備之細胞溶液作為人PBMC溶液以用於以後的試驗。

【0303】 (1-3-2) 細胞傷害活性之測定

細胞傷害活性係以使用xCELLigence即時細胞分析儀(Roche Diagnostics公司)之細胞增殖抑制率評價。目標細胞使用表現人GPC3之NCI-H446人癌細胞株或PC-10人癌細胞株。將NCI-H446或PC-10從培養皿剝離，以成為1×10^4細胞/井之方式以100 μL/井接種在E-Plate 96(Roche Diagnostics公司)盤，並使用

xCELLigence即時細胞分析儀開始測定活細胞之測定。次日，從xCELLigence即時細胞分析儀取出盤，於該盤添加製備成各濃度(0.004、0.04、0.4、4、40 nM)之各抗體50 μL。於室溫使其反應15分鐘後加入(1-2)製備之人PBMC溶液50 μL(2×10^5細胞/井)，將該盤再設置於xCELLigence即時細胞分析儀以開使活細胞之測定。反應於5%二氧化碳氣體、37℃之條件下實施，從人PBMC添加72小時後之細胞索引值依下式求出細胞增殖抑制率(%)。又計算使用之細胞索引值(Cell Index)係使用標準化成即將添加抗體時之細胞索引值為1後之數值。

【0304】

細胞增殖抑制率(%)＝(A-B)×100/(A-1)

【0305】 A代表未添加抗體之井之細胞索引值之平均值(只有目標細胞與人PBMC)，B代表各井之細胞索引值之平均值。試驗係實施三重複。

【0306】 將由人血液製備之PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell)作為效應子細胞，測定GPC3_ERY22_rCE115之細胞傷害活性，結果認為有極強的活性(第13圖)。

【0307】 [參考實施例2] 抗CD3抗體rCE115之H鏈之人化、及共通L鏈化

(2-1) rCE115人化H鏈可變區hCE115HA之設計

實施抗CD3抗體rCE115之H鏈可變區(序列編號：42)之人化。CDR、FR之決定係依照Kabat之定義(Kabat編號)。

【0308】 首先藉由比較資料庫上之人抗體可變區序列與rCE115大鼠可變區序列來選擇人FR序列。資料庫係利用IMGT Database(http://www.imgt.org/)及NCBI GenBank(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/)。藉由將rCE115可變區之H鏈之CDR序列和所選擇之人FR序列連結，設計人化H鏈可變區序列。將其作為人化H鏈可變區序列hCE115HL(序列編號：51)。

【0309】 於所選擇之人H鏈FR3之序列，Kabat編號表示之93號胺基酸殘基

為Ala，但rCE115可變區序列之胺基酸殘基為Arg。從大鼠及人之生殖細胞系(germline)序列之資料庫IMGT Database(http://www.imgt.org/)確認該部位含有Arg之序列少。又，據報告Kabat編號表示之94號胺基酸殘基會形成上核(upper core)而有助於抗體結構之安定化(Ewert等人(Methods. 2004 Oct;34(2):184-99))。由該等資訊，重新設計H鏈FR3之Kabat 93號、94號胺基酸殘基取代為在rCE115可變區序列存在之殘基的人化H鏈可變區序列。將其作為人化H鏈可變區序列hCE115HA(序列編號：52)。

【0310】 (2-2) 抗CD3抗體rCE115與抗GPC3抗體之共通L鏈L0000之設計

實施抗CD3抗體rCE115之L鏈可變區rCE115L(序列編號：43)與抗GPC3抗體之L鏈可變區GL4(序列編號：41)的FR/CDR曳步(shuffling)。

【0311】 選擇GL4之FR序列作為L鏈FR序列。L鏈CDR2在rCE115L與GL4為相同。L鏈CDR1從GL4，L鏈CDR3從rCE115L之CDR序列分別選擇。再者，重新設計將所選擇之L鏈CDR3之Kabat 94號胺基酸殘基Asp取代成於GL4存在之殘基Val的L鏈CDR3。

【0312】 藉由將上述所選擇之FR與CDR予以連結，設計人化L鏈可變區序列。將其作為人化L鏈可變區序列L0000(序列編號：53)。

【0313】 (2-3) 針對人GPC3之親和性之評價

評價使用GL4 (序列編號：41)與L0000 (序列編號：53)作為L鏈可變區時之針對人GPC3之結合活性。分子型係以利用knobs-into-hole而異化之人IgG1之Fc區中帶有1個Fab之單臂(1-arm)抗體實施。抗GPC3抗體之H鏈可變區使用H0000 (序列編號：40)。

【0314】 抗GPC3抗體之對抗原的親和性與結合速度常數藉由利用BiacoreTM-T200(GEHealthcare Japan)之表面電漿共振分析的多週期動力學(multi-cycle kinetics)法測定。運行緩衝液(running buffer)使用HBS-EP+

(GEHealthcare Japan)，並使用胺偶聯套組(GEHealthcare Japan)使Protein A/G共價鍵結於CM5晶片(羧基甲基葡聚糖被覆晶片)。各抗GPC3抗體係製備成在Protein A/G捕捉約100 RU。作為分析物使用之人GPC3係使用 HBS-EP+，製備成8、16、32、64、128 nM。測定為先使抗體溶液捕捉於Protein A/G，再以流速30 μL/分鐘注射人GPC3溶液3分鐘以使其反應，之後切換成 HBS-EP+，測定解離相15分鐘。解離相之測定結束後，以10 mM Gly-HCl，pH1.5洗滌，將傳感晶片再生。濃度0之測定係同樣使抗體溶液捕捉於Protein A/G，注射HBS-EP+3分鐘使其反應，之後切換成HBS-EP+，測定解離相15分鐘。解離相之測定結束後以10 mM Gly-HCl，pH 1.5洗滌，將傳感晶片再生。從獲得之傳感圖使用Biacore專用之數據解析軟體Biacore T200 Evaluation Software Version 1.0實施速度論的解析，並算出結合速度常數(ka)、解離速度常數(kd)及速度常數比。結果顯示於表10。

【0315】

[表10]

可變區		對於人 GPC3 之親和性		
H 鏈可變區	L 鏈可變區	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)
H0000	GL4	$4.2x10^{-9}$	$4.3x10^{5}$	$1.8x10^{-3}$
H0000	L0000	$3.6x10^{-8}$	$3.0x10^{5}$	$1.1x10^{-2}$

【0316】 (2-4) 針對人CD3之親和性之評價

評價使用hCE115HA(序列編號：52)作為H鏈可變區，使用L0000(序列編號：53)作為L鏈可變區時針對人CD3的結合活性。分子型係以利用knobs-into-hole異化之人IgG1之Fc區中帶有1個Fab之單臂抗體實施。

【0317】 抗CD3抗體之對抗原的親和性與結合速度常數藉由利用Biacore™-T200(GEHealthcare Japan)之表面電漿共振分析的單週期動力學(single-cycle kinetics)法測定。運行緩衝液使用HBS-EP+ (GEHealthcare Japan)，並使用胺偶聯套組(GEHealthcare Japan)使人CD3共價鍵結於CM4晶片(羧基甲基

葡聚糖被覆晶片)。作為分析物使用之抗CD3抗體係使用HBS-EP+，製備成5、20 μg/mL。測定先使抗體溶液捕捉於Protein A/G ，再以流速20 μL/分鐘連續注射5、20 μg/mL之抗CD3抗體溶液各3分鐘以使其反應，之後切換成HBS-EP+，測定解離相3分鐘。解離相之測定結束後，以10 mM Gly-HCl，pH 1.5洗滌，將傳感晶片再生。濃度0之測定係連續各注射HBS-EP+各3分鐘2次使其反應，之後切換成HBS-EP+，測定解離相3分鐘。解離相之測定結束後以10 mM Gly-HCl，pH 1.5洗滌，將傳感晶片再生。從獲得之傳感圖使用Biacore專用之數據解析軟體Biacore T200 Evaluation Software Version 1.0 實施速度論的解析，並算出結合速度常數(ka)、解離速度常數(kd)及速度常數比。結果顯示於表11。

【0318】

[表11]

可變區		對於人 CD3 親和性		
H 鏈可變區	L 鏈可變區	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)
rCE115H	rCE115L	$1.0x10^{-7}$	$5.9x10^{4}$	$6.0x10^{-3}$
hCE115HA	L0000	$1.2x10^{-7}$	$1.9x10^{5}$	$2.3x10^{-2}$

【0319】 (2-5) GPC3_ERY27_hCE115之製作

將針對癌抗原(GPC3)之IgG4作為基本骨架，將其中一Fab之H鏈可變區替換為針對CD3 epsilon之結合域，製作L鏈於兩者的Fab為共通形式的ERY27分子(第12b圖)。此時，作為基本骨架之IgG4之Fc係使用向FcgR(Fcγ受體)之結合性減弱之靜默型Fc。針對GPC3之結合域之H鏈可變區使用H0000(序列編號：40)，針對CD3之結合域之H鏈可變區使用hCE115HA(序列編號：52)。又，L鏈可變區使用L0000(序列編號：53)。對於各H鏈導入之D356K及K439E之變異，係為了於產生由2個H鏈構成之異二聚化抗體時，能有效率地形成各H鏈之異體而導入(WO2006/106905)。H435R係妨礙向Protein A之結合的改變，係為了能以良好效率地將異體與同體分離而導入(WO/2011/078332)。

【0320】 依公知方法，製作插入了分別編碼為H0000-ERY27_HK(序列編

號：54)、hCE115HA-ERY27_HE(序列編號：55)、L0000-k0(序列編號：56)之多核苷酸之一系列表現載體。

【0321】 將以下所示組合之表現載體導入到FreeStyle293-F細胞，使各目的分子暫時性表現。

【0322】 目的分子：GPC3_ERY27_hCE115

由插入於表現載體之多核苷酸編碼的多胜肽： H0000-ERY27_HK、hCE115HA-ERY27_HE、L0000-k0

【0323】 (2-6) GPC3_ERY27_hCE115之精製

依參考實施例1-2記載之方法精製各目的分子。

【0324】 (2-7) 使用人週邊血液單核細胞之細胞傷害活性之測定

(2-7-1) 人週邊血液單核細胞(PBMC：Peripheral Blood Mononuclear Cell)溶液之製備

以參考實施例1-3-1記載之方法製備。

【0325】 (2-7-2) 細胞傷害活性之測定

以參考實施例1-3-2記載之方法測定。

【0326】 將從人血液製備之PBMC作為效應子細胞，測定GPC3_ERY27_hCE115之細胞傷害活性，結果認為因rCE115之H鏈之人化、及共通L鏈化導致活性降低(第13圖)。

【0327】 [參考實施例3] 將各種性質之改善作為目的之人化雙專一性抗體改變體之製作與評價

參考實施例2獲得之人化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體GPC3_ERY27_hCE115(序列編號54、55、56)之T細胞依存的細胞傷害活性相較於GPC3_ERY22_rCE115(序列編號47、48、49、50)之T細胞依存的細胞傷害活性還低。人化及L鏈共通化導致向GPC3及CD3ε鏈之親和性減弱係被認為是原因。

至今並無針對帶有獨立序列之GPC3及CD3ε鏈抗原使用共通抗體L鏈使針對兩抗原之親和性提高，並使T細胞依存的細胞傷害活性增強之人化雙專一性抗體的報告。故，取得顯示和GPC3_ERY22_rCE115有同等或更高藥效之人化抗體雙專一性係被認為是困難的。

【0328】 在如此的狀況中，本案申請人藉由該技術領域中有通常知識者公知之方法，即製作針對人GPC3及人CD3ε鏈兩抗原之抗體基因之胺基酸殘基之網羅的取代體，並實施各種篩選評價，來製作針對人GPC3及人CD3ε鏈之親和性有所改變之人化雙專一性改造抗體。又，藉由同樣手法，製作物理化學性質改變之人化雙專一性改造抗體。再者，藉由取得為了使親和性及物理化學性質變化之有效果的胺基酸殘基取代，製作和人化前之GPC3_ERY22_rCE115之T細胞依存的細胞傷害活性帶有同等或更高之TDCC活性之最適化雙專一性抗體。

【0329】 人化雙專一性抗體最適化之點突變導入、抗體表現精製、抗原親和性測定、T細胞依存的細胞傷害活性測定，係以和參考實施例1、2同樣的方法實施CDR、FR之決定依照Kabat之定義(Kabat編號)。

【0330】 又，因應目的，使用下者作為抗體H鏈不變區 (編號為EU編號)。使用針對人IgG1導入了L234A/L235A/N297A/D356C/T366S/L368A/Y407V/G446缺損/K447缺損變異之E22Hh(序列編號57)、針對人IgG1導入了L234A/L235A/N297A/Y349C/T366W/G446缺損/K447缺損變異及在緊鄰118之前之Ser-Ser插入變異的E22Hk(序列編號58)、針對人IgG1導入了D356C/T366S/L368A/Y407V/G446缺損/K447缺損變異之G1dh、針對人IgG1導入了118-215缺損變異及C220S/Y349C/T366W/H435R變異之none-Hi-Kn010G3、針對人IgG4導入了L235R/S239K/N297A/E356K/R409K/H435R/L445P/G446缺損/K447缺損變異之E2702GsKsc(序列編號60)、針對人IgG4導入了K196Q/L235R/S239K/N297A/R409K/K439E/L445P/G446缺損/K447缺損變異之

E2704sEpsc(序列編號61)、針對人IgG4導入了L235R/S239K/N297A/E356K/R409K/L445P/G446缺損/K447缺損變異之E2702sKsc(序列編號62)。又，作為抗體L鏈不變區，使用人κ鏈之k0(序列編號63)、針對人κ鏈導入了R108A/T109S變異之E22L(序列編號432)。

【0331】 EU編號356號Asp取代為Cys之變異、及EU編號366號The取代為Ser之變異、及EU編號368號Leu取代為Ala之變異、及EU編號407號Tyr取代為Val之變異、及EU編號349號Tyr取代為Cys之變異、及EU編號366號Thr取代為Trp之變異、及在緊鄰118號前插入Ser-Ser之變異係為了於產生異抗體時能有效率地使各H鏈之異分子形成者。同樣，EU編號356號Glu取代為Lys之變異及EU編號439號Lys取代為Glu之變異係為了使產生異抗體時各H鏈之異分子能有效率地形成者。藉此，可期待，雙專一性抗體之生成效率改善。

【0332】 EU編號234號Leu取代為Ala之變異、及EU編號235號Leu取代為Ala或Arg之變異、及EU編號239號Ser取代為Lys之變異、及EU編號297號Asn取代為Ala之變異，係為了使針對Fcγ受體及補體(C1q)之親和性減弱的變異。藉此，可期待，抑制Fab所為之CD3結合與Fc所為之和Fcγ受體或補體之交聯，而避免因非專一效應子作用增強伴隨細胞介素釋出症狀。

【0333】 已導入EU編號118-215號缺損變異之H鏈藉由和帶有全長序列之H鏈組合，能製作只有1個Fab之抗體(一價抗體)，對於評價親和性有用。

【0334】 EU編號409號Arg取代為Lys之變異、及EU編號435號His取代為Arg之變異，各係為以接近人IgG1、及人IgG3之性質為目標的變異。

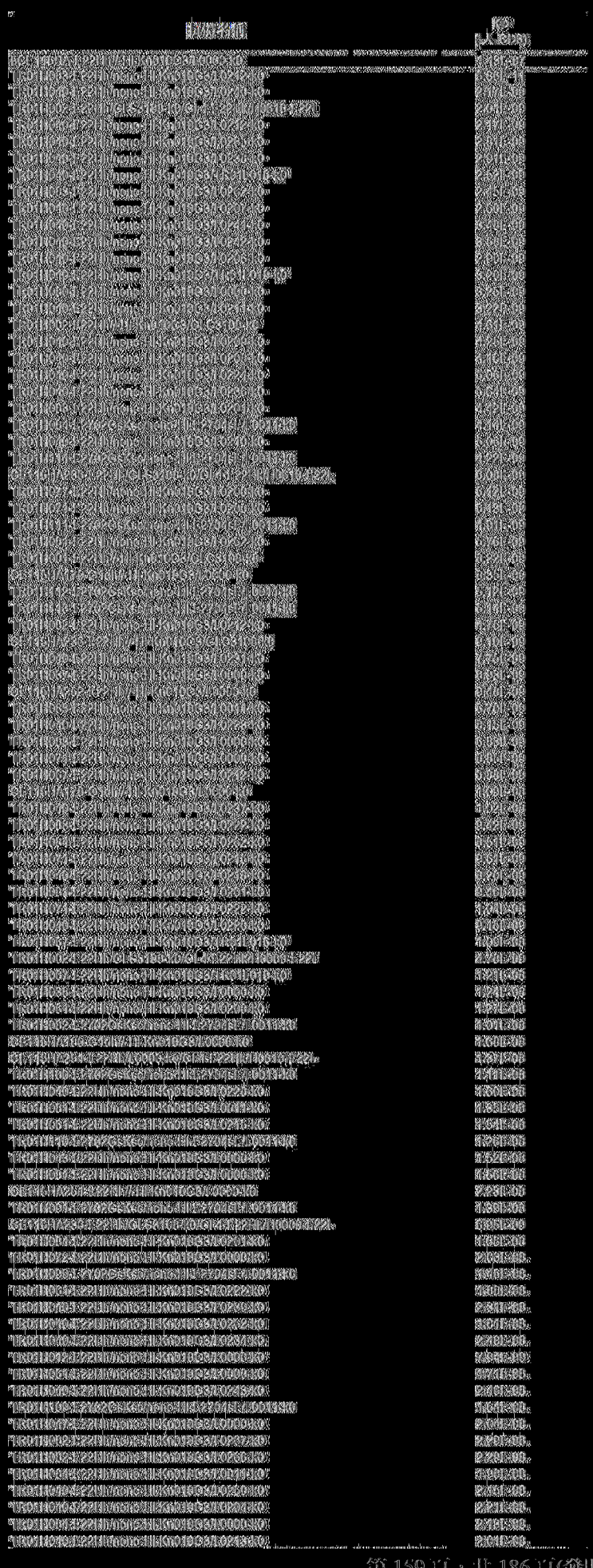
【0335】 (3-1) 利用點突變所為之人化抗CD3抗體之親和性改變

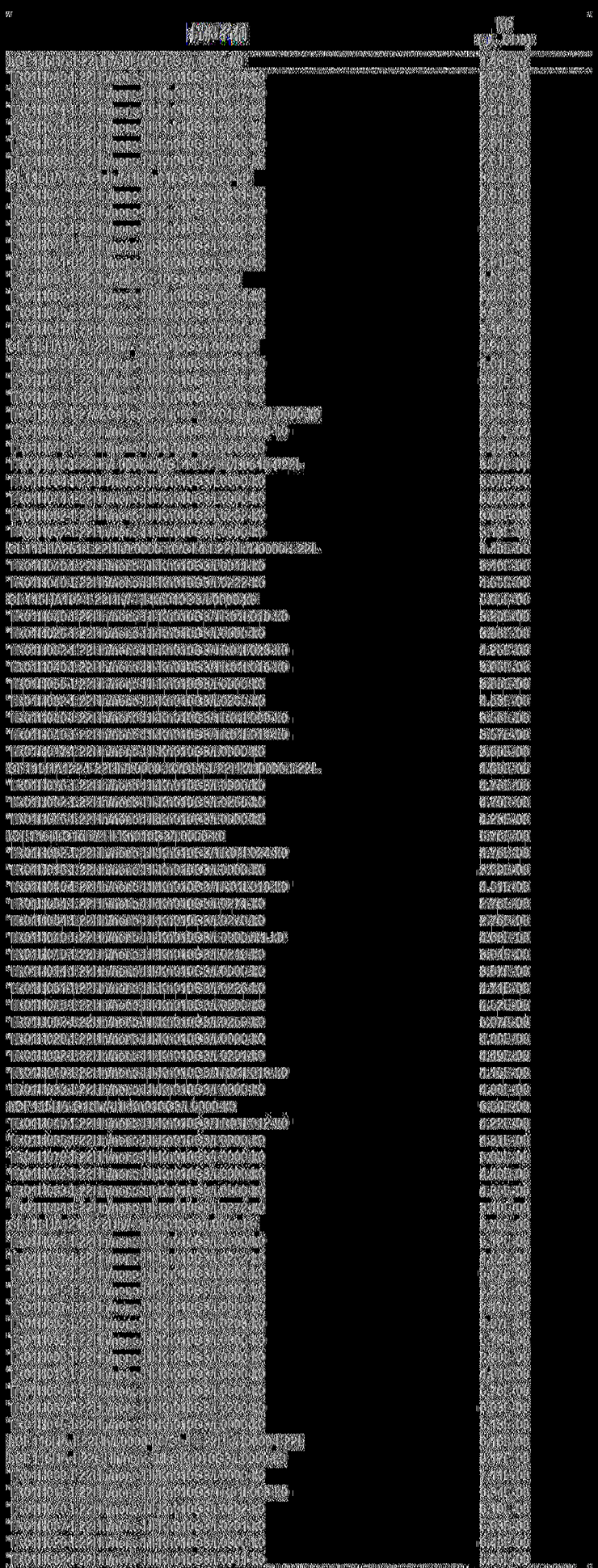
首先，針對參考實施例2製作之人化抗人CD3ε鏈抗體序列hCE115HA-ERY27_HE(序列編號：55)，於FR1、FR2、FR3、CDR1、CDR2、CDR3導入點突變，製備改造抗體。然後，測定該等改造抗體針對可溶性人CD3ε

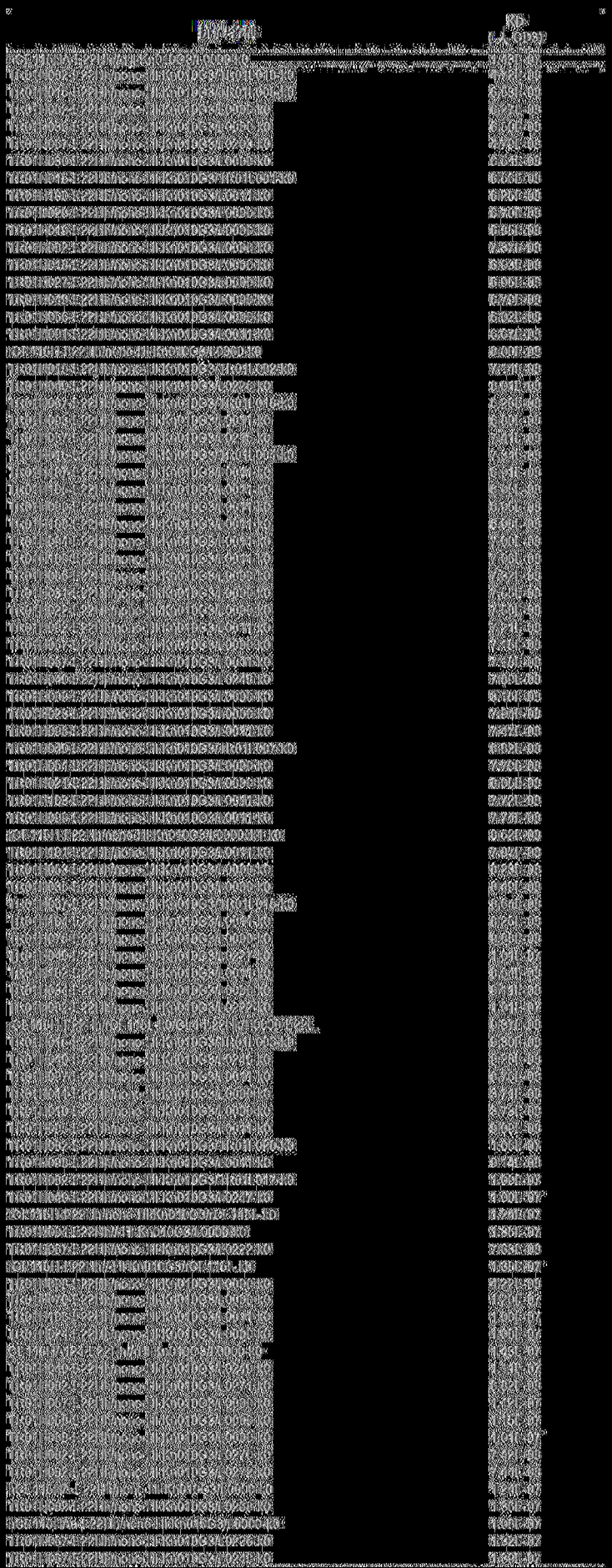
鏈之親和性。藉由組合有親和性提高效果之部位，獲得表12所示之帶有親和性的改造抗體。

【0336】

[表12]





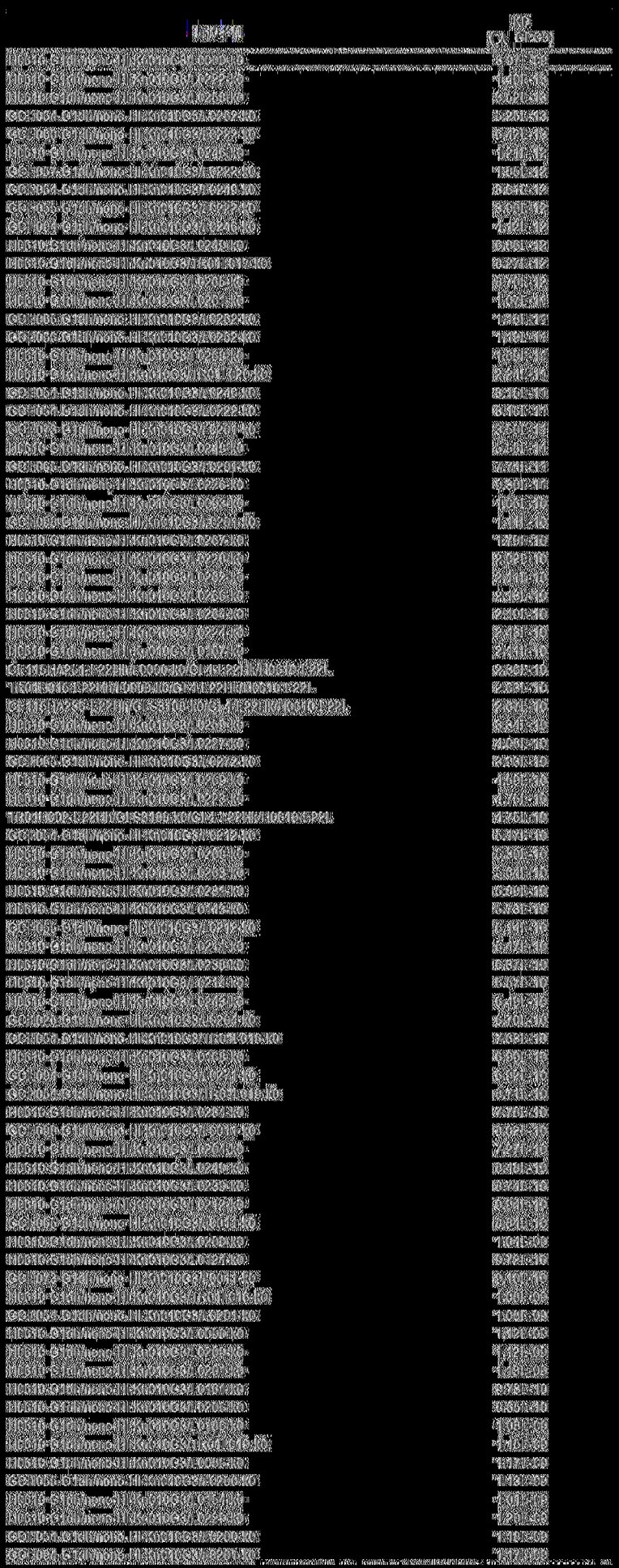


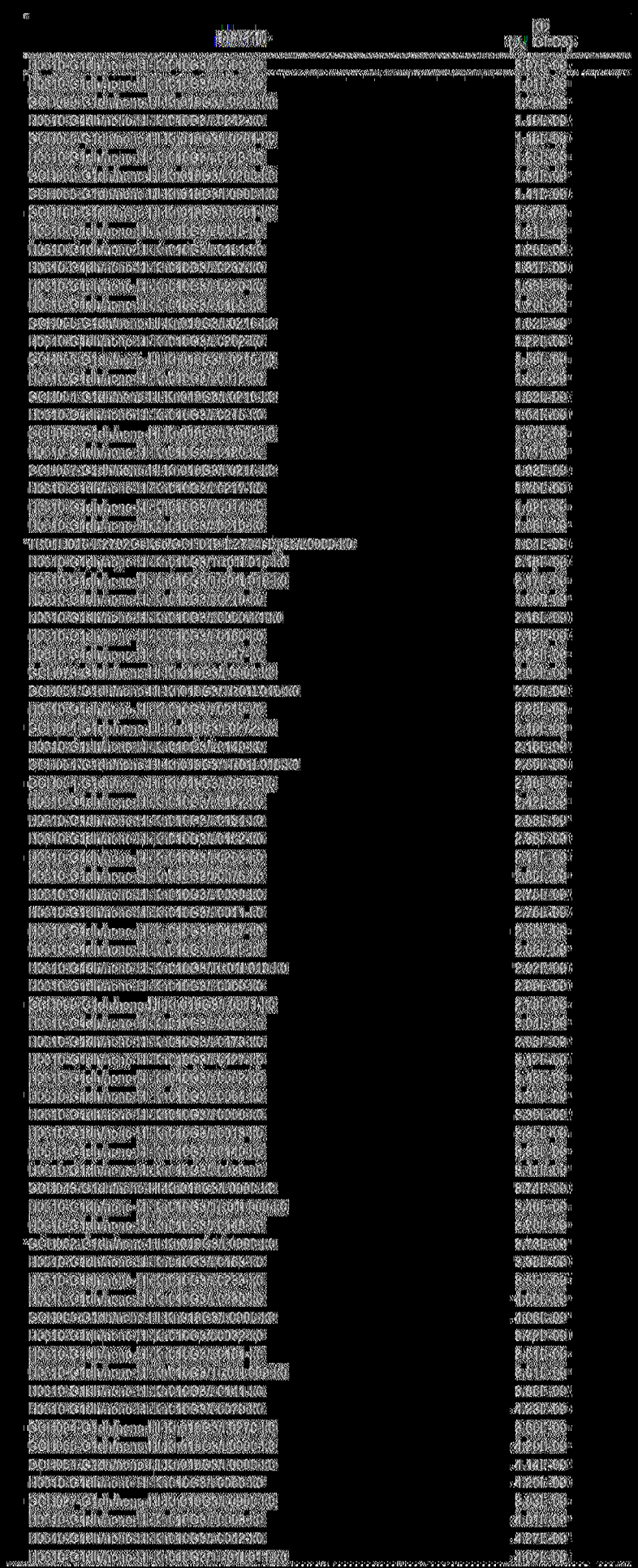
【0337】 (3-2) 人化抗GPC3抗體之親和性改變

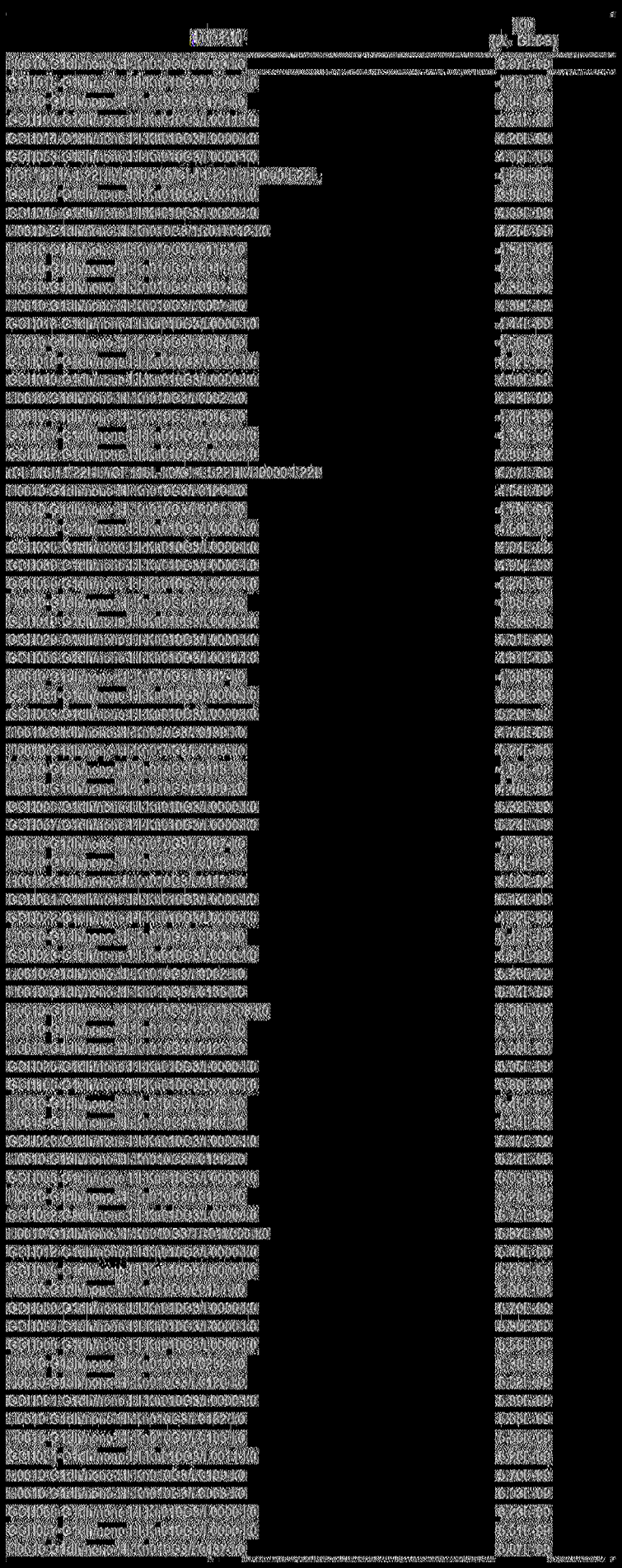
首先，針對參考實施例2製作之抗人GPC3雙專一性抗體序列H0000-ERY27_HK(序列編號：54)，於CDR1、CDR2、CDR3導入點突變並製備改造抗體。然後，測定該等改造抗體針對可溶性人GPC3之親和性。藉由將有親和性提高效果之部位予以組合，獲得表13所示之帶有親和性的改造抗體。

【0338】

[表13]







(3-3) 利用點突變所為之pI改變

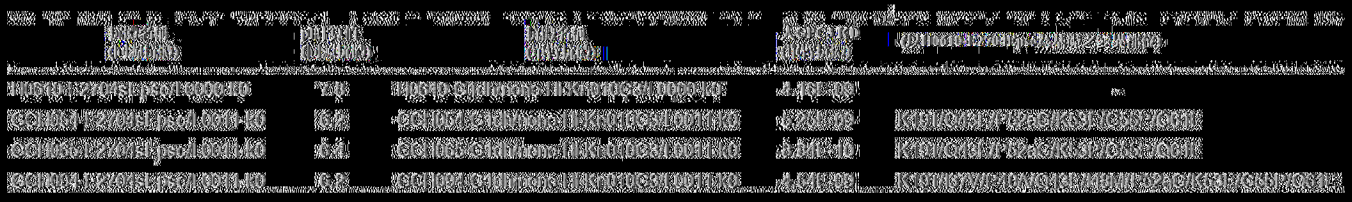
雙專一性抗體之商用生產須要高度精製。使用離子交換層析時，據報告改變分子之等電點(pI)係為有效(PLoS One. 2013;8(2):e57479)。所以，針對參考實施例2製作之人化抗人GPC3抗體序列H0000-ERY27_HK(序列編號：54)，考慮於CDR1、CDR2、CDR3導入上考慮pI改變之點突變，製備改造抗體。然後，測定該等改造抗體針對可溶性人GPC3之親和性。

其結果就維持針對人GPC3之親和性且能使pI降低之胺基酸改變而言，找到Kabat編號之19位、43位、53位、61位之胺基酸。

藉由將維持針對人GPC3之親和性且有pI降低效果之部位予以組合，獲得表14所示之帶有親和性與pI之抗體。

[(0339)]

[表14]



(3-4) 點突變所致細胞外基質結合能力改變

據報告細胞外基質(ECM)等之非專一性結合可能會影響藥物動力學(MAbs. 2012 Nov-Dec;4(6):753-60)。所以針對本實施例獲得之改造抗體，依參考實施例8記載之方法實施針對ECM之結合能力。其結果，確認人化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體GPC3_ERY27_hCE115(序列編號54、55、56)之ECM結合能力高。所以，使用在參考實施例3-1、3-2、3-3研究之針對人化抗人CD3ε鏈抗體序列hCE115HA-ERY27_HE(序列編號：55)之任意點突變，研究使ECM結合能力減低之組合。其結果，發現Kabat編號11位、16位、52a位、53位、98位及100位之胺基酸維持針對CD3ε之親和性且對於ECM結合能力降低有影響，獲得

了相較於人化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體GPC3 ERY27 hCE115改造抗體，ECM結合能力更為減低的抗體(表15)。

[0340]

[表15]

[illegible]	ECM結合能力
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]

TR01H084-E27/02GsKsc(序列編號398及399)之CDR2導入考慮了SuRc™ 配體結合之點突變並製備改造抗體。該等改造抗體對於SuRc™ 配體之結合能力依參考實施例9記載之方法實施。其結果，發現Kabat編號19位、57位、59位之胺基酸維持對於CD3ε之親和性且影響對於Surc™ 配體之結合能力，獲得了相對於TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0(序列編號398及410)、及TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0(序列編號399及410)，對於SuRc™ 配體之結合能力減低的抗體(表16)。

[0342]

[表16]

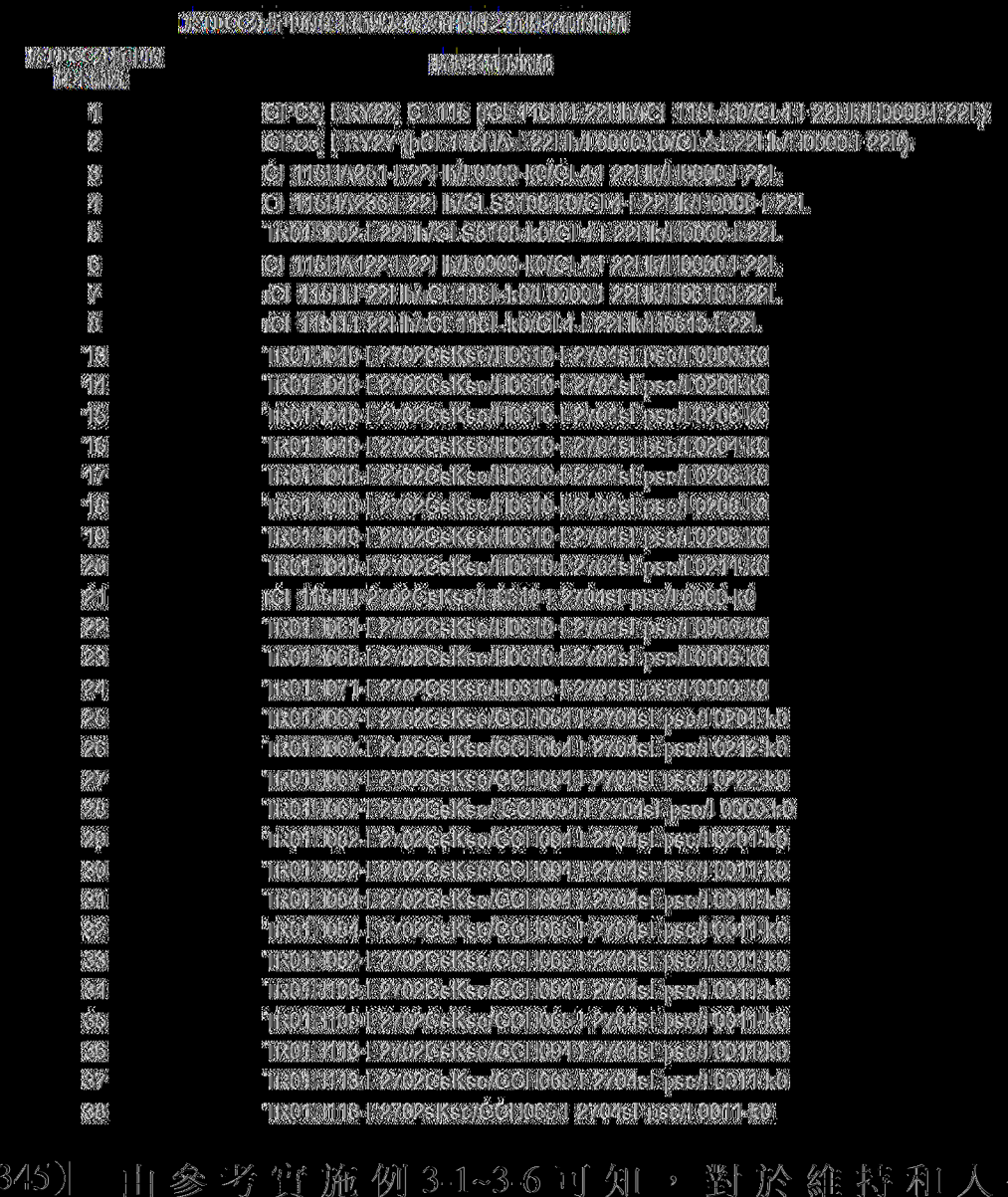
抗體名稱	SuRc™結合 (RU)	胺基酸取代(Kabat編號)
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1006.2	S19G/A57aD/N59G/L67V/A100G/A102I
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1018.2	A19T/A57aD/N59G/G99A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1026.2	A19T/R55G/A57aD/N59K/Q98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1210.7	A19T/A57aD/N59G/K64T/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1263.1	A19T/A57aD/N59G/K64T/S97G/G98A/A100G
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1105.8	S19G/A57aD/N59G/T67S/D72A/L78I/G98A/A100G/A102I
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1138.8	A19T/A57aD/N59G/K64Y/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1083.0	A19T/A57aD/N59G/T67S/G98A/A100G
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1027	S19G/R55G/A57aD/N59G/D72A/L78I/G98A/A100G/A102I
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1246	S19G/A57aD/N59G/Q89K/A100G
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1243	A19T/R55G/A57aD/N59G/Q98A/A100G
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1140	A19T/R55G/A57aD/N59G/T67S/Q98A/A100G
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1062	S19G/A57aD/N59G/T67S/D72A/L78I/G98A/A100G/A102I
TR01H084-E27/02GsKsc/L0011-k0	1130	S19G/A57aD/N59G/T67V/D72A/L78I/G98A/A100G/A102I
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1127	A19T/A57aD/N59G/T67S/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1122	A19T/A57aD/N59G/V68I/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1153	A19T/A57aD/N59G/Y60S/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1149	A19T/A57aD/N59G/Y60S/T67S/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1143	A19T/A57aD/N59G/Y60S/V68I/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1150	A19T/A57aD/N59G/T67S/V68I/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1136	A19T/A57aD/N59G/T67V/V68I/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1139	A19T/A57aD/N59G/T67V/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1134	A19T/A57aD/N59G/K64T/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1135	A19T/A57aD/N59G/K64T/T67S/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1131	A19T/A57aD/N59G/K64T/T67V/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1132	A19T/A57aD/N59G/K64T/V68I/G98A/A100G
TR01H082-E27/02GsKsc/L0011-k0	1137	A19T/A57aD/N59G/K64T/Y60S/G98A/A100G

[0343] (3-6)藉由各種性質改善之點突變之組合之最適化雙專一性抗體的製作

藉由將參考實施例3-1至3-5記載之各種性質改善之點突變予以組合，可以製作最適化之改造抗體。作為如此之改造抗體的例子，製作表17記載之抗體，

使用和參考實施例1為同樣之方法，供T細胞依存性細胞傷害(TDCC)活性評價。其結果記載於第15~20圖。其結果，獲得顯示和人化前之GPC3 ERY22 rCE115顯示同等或更高之T細胞依存的細胞傷害活性的活性的最適化人化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體。

[0344] [表17]



[0345] 由參考實施例3-1~3-6可知，對於維持和人化前之GPC3 ERY22 rCE115之T細胞依存的細胞傷害活性有同等或更高活性之最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體之性質方面，例如以下之胺基酸殘基係為重要。

抗人CD3ε鏈抗體中，例如，可列舉出11位之Leu、16位之Gly、52a位之Asp、

53位之Gln、72位之Ala、78位之Ile、98位之Ala、100位之Gly、102位之Ile。抗人GPC3抗體中，例如，可列舉出19位之Thr、43位之Glu、52a位之Gly、53位之Pro或Glu、55位之Pro、61位之Glu。又，共通抗體L鏈中，例如，可列舉出25位之Pro、27a位之Pro、27b位之Pro、33位之Ile、34位之Gln、56位之Arg或Trp、89位之Tyr。(均依Kabat編號)

【0346】 [參考實施例4] 活體內(in vivo)藥效之評價

針對上述抗體之一部分，也就使用罹癌模式之活體內(in vivo)藥效進行評價。

以參考實施例3-6記載之試管內(in vitro)分析法，實施已認定為細胞傷害活性之表17所示中之代表抗體的活體內(in vivo)之藥效之評價。活體內之藥效評價係考慮腫瘤塊形成所致之微小環境差異可能帶來的結果，使用GPC3之表現量大約同等但是該抗體所致藥效感受性不同之2種人癌細胞株，亦即PC-10及NCI-H446。將該等細胞株移植到NOD scid小鼠，於已確認腫瘤形成之NOD scid小鼠移入於試管內(in vitro)培養人PBMC以使其增殖之T細胞。對該小鼠實施藉由投予最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體所為的治療(稱為T細胞移入模式)。

【0347】 亦即，於最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體之PC-10 T細胞移入模式所為之藥效試驗，實施如下列試驗。使用從健常人自願者抽取之血液分離出的PBMC及T cell activation/ expansion kit/ human(MACS Miltenyi biotec公司)，實施T細胞之擴大培養。將人癌細胞株PC-10 1×10^7細胞與Matrigel基底膜基質(BD公司)混合，移植到NOD scid小鼠(Clea Japan、♀、6W)之鼠蹊部皮下。移植日設定為day 0。在移植前日對於以腹腔內小鼠投予抗唾液酸基GM1抗體(和光純藥) 0.2 mg/隻。移植後13日至15日依腫瘤尺寸與體重分群後，再度以0.2 mg/隻對於腹腔內投予抗唾液酸基GM1抗體。在其次日將前述擴大培養所

得之T細胞以3×10^{7}細胞/隻的量移植到腹腔內。T細胞移植約4小時後，將最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體以1 mg/kg的量對於尾靜脈內投予。最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體之投予只進行1次。

【0348】 其結果，最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體投予群相較於溶劑投予群認為有明顯的抗腫瘤作用(第21圖a、b)。

【0349】 最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體之利用NCI-H446 T細胞移入模式所為之藥效試驗也以同樣方法實施。對於NCI-H446以5 mg/kg的量將最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體對於尾靜脈內進行1次投予。

【0350】 其結果，認為最適化抗人CD3ε鏈及抗人GPC3雙專一性抗體投予群相較於溶劑投予群有較明顯的抗腫瘤作用(第22圖a、b)。

【0351】 [參考實施例5] 抗體之表現載體之製作及抗體之表現與精製

胺基酸取代之導入係使用QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit(Stratagene)、PCR或In fusion Advantage PCR cloning kit (TAKARA)等依該技術領域中有通常知識者公知之方法實施，建構表現載體。獲得之表現載體之鹼基序列依該技術領域中有通常知識者公知之方法決定。將製作之質體對於來自人胎兒腎癌細胞之HEK293H株(Invitrogen)、或FreeStyle293細胞(Invitrogen公司)進行暫時性導入，並實施抗體表現。從獲得之培養上清使用rProtein A Sepharose™ Fast Flow(GE Health care)依該技術領域中有通常知識者公知之方法精製抗體。精製抗體濃度，係使用分光光度計測定於280 nm之吸光度，並從依獲得之值使用PACE法算出之吸光係數，計算出抗體濃度(Protein Science 1995 ; 4 : 2411-2423)。

【0352】 [參考實施例6]

使用人週邊血液單核細胞作為效應子細胞之各待驗抗體之ADCC活性

針對各待驗抗體依以下方法測定ADCC活性。

使用人週邊血液單核細胞(以下稱為人PBMC)作為效應子細胞，依以下方式

測定各待驗抗體之ADCC活性。

【0353】 (1)人PBMC溶液之製備

使用已預先注入了200 μl之1000單位/ml之肝素溶液(Novo heparin注5千單位，Novo nordisc)的注射器，從中外製藥(股)公司所屬之健常人自願者(成人男性)抽取末梢血50 ml。將使用PBS(-)稀釋成2倍之該末梢血分為4等分，加到已預先注入15 ml Ficoll-Paque PLUS並離心操作之Leucosep淋巴球分離管(Greiner bio-one)中。對於已分注該末梢血之分離管以2150 rpm的速度於室溫10分鐘實施離心分離之操作後，分取單核球級分層。利用含10%FBS之Dulbecco's Modified Eagle's Medium(SIGMA)(以下稱為10%FBS/D-MEM。)將該各分層所含之細胞洗滌1次後，將該細胞以使其細胞密度成為5 x 10^6細胞/ ml之方式懸浮於10%FBS/D-MEM中。在培養箱中於37℃培養1小時後，以10%FBS/D-MEM將細胞洗滌1次，使該細胞以使其細胞密度成為2 x 10^6細胞/ ml之方式懸浮於10%FBS/D-MEM中。將該細胞懸浮液作為目標細胞，供以後之實驗。

【0354】 (2) 鉻游離試驗(ADCC活性)

ADCC活性以利用鉻釋出法之專一性鉻游離率評價。首先，將製備成各濃度(0、0.004、0.04、0.4、4、40 μg/ml)之抗體溶液在96井U底盤之各井中各添加50 μl。然後，接種目標細胞各50 μl (1x10^4細胞/井)，於室溫靜置15分鐘。將於各井中已加入(1)製備之人PBMC溶液各100 μl (5x10^5細胞/井)之該盤，於5%二氧化碳氣體培養箱中於37℃靜置4小時後進行離心操作。該盤之各井中之100 μl之培養上清之放射活性使用蓋氏計數器測定。依下式求出專一性的鉻游離率：

專一性的鉻游離率(%)＝(A-C)×100/(B-C)。

【0355】 於上式，A表示各井中之100 μl之培養上清之放射活性(cpm)的平均值。又，B表示目標細胞添加了100 μl之2% NP-40水溶液(Nonidet P-40、Nacalai tesque)及50μl之10% FBS/D-MEM培養基之井中之100 μl之培養上清之放射活性

(cpm)的平均值。再者，C表示於目標細胞添加10% FBS/D-MEM培養基150 μl之井中之100 μl之培養上清之放射活性(cpm)之平均值。試驗實施三重複，計算反映了各待驗抗體之ADCC活性之前述試驗之專一性的鉻游離率(%)的平均值及標準偏差。

【0356】 [參考實施例7] 利用差示掃描型螢光定量法所為之改造抗體之Tm評價

本研究中，以使用Rotor-Gene Q(QIAGEN)之差示掃描型螢光定量法評價改造抗體之Tm(熱改性溫度)。又，本手法，已有人報告和就抗體之熱安定性評價法廣為人知的使用差示掃描型熱量計之Tm評價有良好的相關性(Journal of Pharmaceutical Science 2010; 4: 1707-1720)。

【0357】 將5000倍濃度之SYPRO™ orange(Molecular Probes)以PBS(Sigma)稀釋後，和抗體溶液混和合以製備測定樣本。將各樣本各20 μL安置於測定用管，以240℃/小時的升溫速度使溫度從30℃升高到99℃。於470 nm(激發波長)/ 555 nm(螢光波長)檢測伴隨升溫之螢光變化。

數據係使用Rotor-Gene Q Series Software(QIAGEN)計算認為有螢光遷移之溫度，定義其值為Tm值。

【0358】 [參考實施例8] ECM結合能力測定

依WO2012093704 記載之方法實施。具體而言，以TBS(TaKaRa、#T903)將BD Matrigel (BD Biosciences、#356237)調整為2 mg/mL，各於測定用96井盤(Meso Scale Discovery、#L15XB-3(High Bind))分注5 μL後，於冷處靜置一晚。然後於各井中加入150 μL之ECL阻斷緩衝液(含有0.05% Tween20、0.5% BSA、0.01%疊氮化鈉之PBS)，於室溫靜置2小時以上。

將山羊抗人IgG(γ)(Invitrogen、#628400)依MSD SULFO-TAG NHS Ester(Meso Scale Discovery、#R91AN-2)之操作說明書進行釘化。將其使用ECL

稀釋緩衝液(含有0.01% Tween20、0.1% BSA、0.01%疊氮化鈉之PBS)稀釋成終濃度2 μg/mL。又，將標準抗體及待驗抗體以PBS-T(含有0.05% Tween20、0.01%疊氮化鈉之PBS)稀釋成終濃度3 μg/mL。

於反應用96井盤(Thermo scientific、Nunc #145399)按順序添加10 μL之ECL稀釋緩衝衝液、20 μL之標準抗體及待驗抗體(3 μg/mL)、30 μL之釕化抗體 (2 μg/mL)，於遮光下，邊於室溫攪拌邊進行1小時反應。

從測定用96井盤傾倒去除ECL阻斷緩衝液，並從反應用96井盤添加50 μL之樣本溶液，於遮光於下室溫靜置1小時。之後從測定用96井盤將樣本溶液傾倒除去，加入2x T緩衝液 (4x MSD Read Buffer T (Meso Scale Discovery) 以ECL稀釋緩衝液稀釋成二倍者) 150 μL，立即實施ECL測定。測定使用SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)。

解析係將待驗抗體之螢光強度值除以標準抗體之值，算出標準抗體作為1時之強度並進行比較。

【0359】 [參考實施例9] SuRe™ 配體結合能力測定

對於SuRe™ 配體之結合能力之測定係使用Biacore™-T200 (GE Healthcare Japan)。運行緩衝液係使用HBS-EP+ (GE Healthcare Japan)，使用胺偶聯套組(GE Healthcare Japan)使Mab Select SuRe™ 配體(GE Healthcare Japan)共價鍵結於CM5晶片(羧基甲基葡聚糖被覆晶片)。當作分析物使用之抗體使用HBS-EP+製備成5 μg/mL。測定係先以流速10 μL/分鐘注入5 μg/mL之抗體溶液3分鐘使其反應，之後切換成HBS-EP+，測定流過0.5分鐘後之回應(RU)。測定結束後，以10 mM Gly-HCl，pH 1.5洗滌，使傳感晶片再生。對照流式細胞，係在晶片上未共價鍵結配體，而實施同樣的實驗，取兩者之回應(RU)之差以解析對於SuRe™ 配體之結合能力。

【0360】 和本參考實施例中之序列編號對應之序列如下表所示。

[表18]

序列編號	名稱	序列編號	名稱	序列編號	名稱
1	GPC3胺基酸序列 (NM_001164617.1)	81	TR01 D18	154	TR01 D89
2	GPC3胺基酸序列 (NP_001150089.1)	82	TR01 D19	155	TR01 D00
3	信號序列	83	TR01 D20	156	TR01 D01
4	磷脂醯肌醇 α 鞣質蛋白 (CAA20836.1)	84	TR01 D21	157	TR01 D02
5	磷脂醯肌醇 β 鞣質蛋白 (G25777)	85	TR01 D22	158	TR01 D03
6	磷脂醯肌醇 γ1 鞣質蛋白 (A26650)	86	TR01 D23	159	TR01 D04
7	磷脂醯肌醇 γ2 鞣質蛋白 (AAA93312.1)	87	TR01 D24	160	TR01 D05
8	磷脂醯肌醇 δ 鞣質蛋白 (AAA51033.1)	88	TR01 D25	161	TR01 D06
9	CD3γ鏈胺酸序列 (NM_000073.2)	89	TR01 D26	162	TR01 D07
10	CD3δ鏈胺酸序列 (NM_000732.4)	90	TR01 D27	163	TR01 D08
11	CD3ε鏈胺酸序列 (NM_000733.3)	91	TR01 D28	164	TR01 D09
12	CD3γ鞣質蛋白 (NP_000064.1)	92	TR01 D29	165	TR01 D10
13	CD3δ鞣質蛋白 (NP_000723.1)	93	TR01 D30	166	TR01 D11
14	CD3ε鞣質蛋白 (NP_000724.1)	94	TR01 D31	167	TR01 D12
15-22	胜肽鏈種子	95	TR01 D32	168	TR01 D13
23	人 Cγ1	96	TR01 D33	169	TR01 D14
24	人 Cγ2	97	TR01 D34	170	GCI D03
25	人 Cγ3	98	TR01 D35	171	GCI D05
26	人 Cγ4	99	TR01 D36	172	GCI D06
27	FcγRI 胺酸序列 (NM_000566.3)	100	TR01 D37	173	GCI D07
28	FcγRI 鞣質蛋白 (NP_000557.1)	101	TR01 D38	174	GCI D08
29	FcγRIIA 胺酸序列 (BC020023.1)	102	TR01 D39	175	GCI D10
30	FcγRIIA 鞣質蛋白 (AAH20023.1)	103	TR01 D40	176	GCI D12
31	FcγRIIB 胺酸序列 (BC146678.1)	104	TR01 D41	177	GCI D13
32	FcγRIIB 鞣質蛋白 (AAI46679.1)	105	TR01 D42	178	GCI D14
33	FcγRIIIA 胺酸序列 (BC033678.1)	106	TR01 D43	179	GCI D15
34	FcγRIIIA 鞣質蛋白 (AAH33678.1)	107	TR01 D44	180	GCI D16
35	FcγRIIIB 胺酸序列 (BC128562.1)	108	TR01 D45	181	GCI D19
36	FcγRIIIB 鞣質蛋白 (AAD28563.1)	109	TR01 D46	182	GCI D22
37	FcRI (從ReSoqC免疫球蛋白AAC82577.1的NN區開始IA)	110	TR01 D47	183	GCI D23
38	FcIK (從ReSoqC免疫球蛋白AAB69393.1的NN區開始IA)	111	TR01 D48	184	GCI D25
39	FcpK (從ReSoqC免疫球蛋白AAB69394.1的NN區開始IA)	112	TR01 D49	185	GCI D26
40	IDDDD GPC3 IR鞣質IK	113	TR01 D50	186	GCI D27
41	CH A, GPC3 I 鞣質IK	114	TR01 D51	187	GCI D29
42	rCH 115I I, CH 115 I 鞣質IK	115	TR01 D52	188	GCI D32
43	rCH 115I , CH 115 I 鞣質IK	116	TR01 D53	189	GCI D34
44	G1dh	117	TR01 D54	190	GCI D35
45	I RY22, I Ik	118	TR01 D55	191	GCI D39
46	I RY22, I Ih	119	TR01 Dx6	192	GCI D40
47	GH A-I RY22, I Ik	120	TR01 D57	193	GCI D42
48	I DDDD I RY22, I .	121	TR01 D58	194	GCI D43
49	rCH 115I I I RY22, I Ih	122	TR01 D61	195	GCI D45
50	rCH 115I Ik0	123	TR01 D62	196	GCI D53
51	hCH 115H I. (人作CH 115 的G鏈)	124	TR01 D63	197	GCI D54
52	hCH 115H IA (人作CH 115 的G鏈)	125	TR01 D64	198	GCI D55
53	I DDD (人作CH 115的等型)	126	TR01 D65	199	GCI D56
54	I DDDD I RY2Y, I IK	127	TR01 D66	200	GCI D57
55	hCH 115H IA I RY2Y, I IE	128	TR01 D67	201	GCI D59
56	I DDDD Ik0	129	TR01 D68	202	GCI D60
57	I 22I Ih	130	TR01 D69	203	GCI D61
58	I 22I Ik	131	TR01 D70	204	GCI D62
59	I IHKn010C3	132	TR01 D71	205	GCI D64
60	I 2/02GsKsc	133	TR01 D72	206	GCI D65
61	I 2/04s) psc	134	TR01 D73	207	GCI D66
62	I 2/02sKsc	135	TR01 D74	208	GCI D67
63	kD	136	TR01 D75	209	GCI D68
64	CH 115I IA177	137	TR01 D76	210	GCI D73
65	CH 115I IA178	138	TR01 D77	211	GCI D91
66	CH 115I IA179	139	TR01 D79	212	GCI D93
67	CH 115I IA180	140	TR01 D80	213	GCI D99
68	hCH 115I IAa	141	TR01 D81	214	GCI I00
69	TR01 D06	142	TR01 D82	215	I 0010
70	TR01 D07	143	TR01 D83	216	I 0000vk1
71	TR01 D08	144	TR01 D84	217	I 0002
72	TR01 D09	145	TR01 D90	218	I 0003
73	TR01 D10	146	TR01 D91	219	I 0006
74	TR01 D11	147	TR01 D92	220	I 0007
75	TR01 D12	148	TR01 D93	221	I 0008
76	TR01 D13	149	TR01 D94	222	I 0009
77	TR01 D14	150	TR01 D95	223	I 0011
78	TR01 D15	151	TR01 D96	224	I 0012
79	TR01 D16	152	TR01 D97	225	I 0013
80	TR01 D17	153	TR01 D98	226	I 0014

序列編號	代碼	序列編號	代碼	序列編號	代碼
297	) 0015	300	) 0202	373	`1R01) 015
298	) 0016	301	) 0203	374	`1R01) 016
299	) 0032	302	) 0204	375	`1R01) 017
230	) 0038	303	) 0205	376	`1R01) 018
231	) 0039	304	) 0206	377	`1R01) 019
232	) 0041	305	) 0207	378	`1R01) 020
233	) 0042	306	) 0208	379	`1R01) 023
234	) 0043	307	) 0209	380	`1R01) 024
235	) 0044	308	) 0210	381	CI 115I IA122-I 22I Ih
236	) 0045	309	) 0211	382	CI 115I IA236-I 22I Ih
237	) 0046	310	) 0212	383	CI 115I IA051-I 22I Ih
238	) 0047	311	) 0213	384	CCI 1054-I 2704sI psc
230	) 0052	312	) 0214	385	CCI 1065-I 2704sI psc
240	) 0053	313	) 0215	386	CCI 1094-I 2704sI psc
241	) 0084	314	) 0216	387	I 10610-I 2704sI psc
242	) 0085	315	) 0217	388	nCI 115I IA-I 22I Ih
243	) 0086	316	) 0218	389	nCI 115I I-I 22I Ih
244	) 0089	317	) 0219	390	nCI 115I I-I 2702CaKsc
245	) 0075	318	) 0220	391	`1R01I 1002-I 22I Ih
246	) 0079	319	) 0222	392	`1R01I 1015-I 22I Ih
247	) 0082	320	) 0223	393	`1R01I 1040-I 2702CaKsc
248	) 0085	321	) 0224	394	`1R01I 1061-I 2702CaKsc
249	) 0089	322	) 0226	395	`1R01I 1057-I 2702CaKsc
250	) 0090	323	) 0227	396	`1R01I 1058-I 2702CaKsc
251	) 0091	324	) 0228	397	`1R01I 1071-I 2702CaKsc
252	) 0093	325	) 0229	398	`1R01I 1082-I 2702CaKsc
253	) 0104	326	) 0230	399	`1R01I 1084-I 2702CaKsc
254	) 0106	327	) 0231	400	`1R01I 1109-I 2702CaKsc
255	) 0107	328	) 0232	401	`1R01I 1113-I 2702CaKsc
256	) 0109	329	) 0233	402	`1R01I 1113-I 2702sKsc
257	) 0113	330	) 0234	403	CI 4-I 22I Ik
258	) 0115	331	) 0235	404	I 0000-I 22I Ik
259	) 0117	332	) 0236	405	I 0000-I 22I.
260	) 0120	333	) 0237	406	I 10610-I 22I.
261	) 0122	334	) 0238	407	nCI 115I -k0
262	) 0123	335	) 0239	408	CI S3106-k0
263	) 0124	336	) 0240	409	I 0000-k0
264	) 0125	337	) 0241	410	I 0011-k0
265	) 0126	338	) 0242	411	I 0201-k0
266	) 0127	339	) 0243	412	I 0203-k0
267	) 0129	340	) 0246	413	I 0204-k0
268	) 0132	341	) 0247	414	I 0206-k0
269	) 0134	342	) 0248	415	I 0208-k0
270	) 0136	343	) 0249	416	I 0209-k0
271	) 0137	344	) 0250	417	I 0211-k0
272	) 0138	345	) 0258	418	I 0212-k0
273	) 0139	346	) 0259	419	I 0222-k0
274	) 0140	347	) 0260	420	`1R01I 001
275	) 0141	348	) 0261	421	`1R01I 002
276	) 0143	349	) 0262	422	`1R01I 003
277	) 0144	350	) 0263	423	`1R01I 004
278	) 0145	351	) 0264	424	nCI 115I
279	) 0147	352	) 0265	425	CI 115I IA121
280	) 0148	353	) 0266	426	CI 115I IA122
281	) 0149	354	) 0267	427	CI 115I IA124
282	) 0151	355	) 0268	428	CI 115I IA162
283	) 0152	356	) 0269	429	CI 115I IA236
284	) 0154	357	) 0270	430	CI 115I IA251
285	) 0155	358	) 0271	431	CI 115I IA252
286	) 0157	359	) 0272	432	) 22I.
287	) 0160	360	`1R01I 001		
288	) 0161	361	`1R01I 002		
289	) 0163	362	`1R01I 003		
290	) 0167	363	`1R01I 004		
291	) 0168	364	`1R01I 005		
292	) 0173	365	`1R01I 006		
293	) 0175	366	`1R01I 007		
294	) 0180	367	`1R01I 008		
295	) 0181	368	`1R01I 009		
296	) 0186	369	`1R01I 010		
297	) 0187	370	`1R01I 011		
298	) 0200	371	`1R01I 012		
299	) 0201	372	`1R01I 013		

【0361】 [參考實施例10]

人CD3基因取代小鼠之作出

(1) 小鼠Cd3基因區域改變載體之建構(第26A圖)

使用選殖了配置有小鼠Cd3ε、Cd3δ及Cd3γ基因之基因體區的大腸菌人工染色體(BAC)選殖體。在編碼為次BAC上之小鼠Cd3ε之基因區域之5'上游、約3.5kb位置之插入loxP序列，且將上游之基因體區留下約3.1kb後除去。此時，將loxP序列和新黴素耐性(neo)基因卡匣一起導入，並使用Red/ET系統(GeneBridges)以相同重組進行插入。此時，從以添加了卡納黴素之培養基生長的大腸菌選殖體之中，進一步以聚合酶鏈鎖反應(polymerase Chain Reaction, PCR)法挑選正確放大之選殖體。其次在BAC上之Cd3γ基因之3'下游配置loxP序列及Rox序列。亦即，將loxP序列及Rox序列和潮黴素耐性(Hyg)基因卡匣一起導入，利用Red/ET系統以相同重組進行插入。此時，從以添加了潮黴素之培養基生長而得的大腸菌選殖體之中，利用PCR法挑選loxP序列及Rox序列如期待地插入而得的選殖體。其次，將較Hyg基因卡匣更3'下游之基因體區域留下約3.4kb後除去。

【0362】 (2) 小鼠Cd3基因區域改變載體對於小鼠胚胎幹細胞(ES細胞)之導入(第26A圖)

利用電穿孔法在小鼠ES細胞(C57BL/6N小鼠由來)導入上述小鼠Cd3基因區域改變載體，從利用G418所為之選擇培養後獲得之藥劑耐性選殖體，利用PCR法篩選重組體。將在電穿孔使用之小鼠Cd3基因區域改變載體60 μg以NotI予以直鏈狀化、或為經NotI未處理之環狀之載體，以苯酚/氯仿萃取後，使其進行乙醇沉澱，溶於PBS後使用。

將在篩選時使用之ES細胞以96孔盤培養，每井以200 μl之PBS溶液進行2次洗淨後，添加以下組成之細胞溶解緩衝液(10×LA緩衝液II(TAKARA LA Taq用)5 μl；25 mM $MgCl_2$ 5 μl；5% NP-40 5 μl；激酶K(TAKARA，20 mg/ml) 2 μl；蒸餾

水33 μl)，於55℃進行2小時處理，然後於95℃進行15分鐘處理，使激酶K失活，作為PCR樣本。

PCR反應混合物係樣本1 μl、10×LA緩衝液II 2.5 μl、25 mM $MgCl_2$ 2.5 μl、dNTP(2.5 mM)4 μl、引子(各50μM)各0.1 μl、LA Taq(TAKARA) 0.25 μl、及蒸餾水14.55 μl(總共25 μl)。又，PCR條件，係於94℃進行2分鐘之前加熱，於98℃進行10秒，於68℃進行4分30秒之放大周期35周期、及於68℃進行5分鐘之複加熱。

使用之引子如以下所述。就引子而言，在Hyg基因卡匣內配置HygF1474作為正向引子，在相較於小鼠Cd3基因改變載體上之3'側相同臂更3'下游側之小鼠基因體區域配置g4989R作為反向引子(參照第27圖)。在已實施相同重組之ES細胞之樣本中，有約4kb之譜帶被放大。HygF1474(前方)5'-TATCAGAGCTTGGTTGACGG-3'(序列編號：436)；g4989R(後方)5'-ACTCGTTGTGGCTTAGAAGCAGTAACAATACC-3'(序列編號：437)。再者，利用上述引子組，使用獲得了放大信號的選殖體，利用其他引子對進行確認。亦即，在比起小鼠Cd3基因改變載體上之5'側相同臂更5'上游側之小鼠基因體區域配置e27248F作為正向引子，在Neo基因卡匣內配置Neo0635R作為反向引子。在已發生相同重組之ES細胞之樣本中，有約4kb之譜帶被放大。e27248F(前方)5'-ACTGTAATCCTAGTACTTAGGAGGCTGAGG-3'(序列編號：438)；Neo0635R(後方)5'-AATCCATCTTGTTCAATGGCCGATCC-3'(序列編號：439)。

【0363】 (3)人CD3基因區域導入載體之建構(第26B圖)

使用已選殖配置了人CD3ε、CD3δ及CD3γ基因之基因體區域之BAC選殖體。在編碼為此BAC上之人CD3ε之基因區域之5'上游插入loxP序列。此時，將loxP序列和Hyg基因卡匣一起導入，並利用Red/ET系統(GeneBridges)以相同重組進行插入。此時，從以添加潮黴素之培養基生長之大腸菌選殖體之中，選擇已利用PCR法正確放大之選殖體。其次，在BAC上之人CD3γ基因之3'下游導入Frt序列

夾持其兩端之嘌呤黴素耐性(Puro)基因及在為了在其更下游配置Rox序列，也導入Neo基因卡匣，利用Red/ET系統以相同重組插入。此時，從以利用添加了卡納黴素之培養基生長而得之大腸菌選殖體之中，以PCR法選擇以PCR法如期待插入了Frt序列、Puro基因、Rox序列及Neo基因之選殖體。

【0364】 (4) 對於Cd3基因區已改變之小鼠ES細胞之人CD3基因區域導入載體及重組酵素表現載體之導入

對於在上述步驟已在小鼠Cd3基因區域之目標位置正確地插入了loxP序列及Rox序列之ES細胞選殖體(1D4、5H1、6I5及3A5)，利用電穿孔法導入人CD3基因區域導入載體、重組酵素Cre表現載體及重組酵素Dre表現載體，利用嘌呤黴素進行選擇培養後，將生長的ES細胞選殖體進行基因型解析。

首先利用Cre及Dre之作用，實施為了篩選已在配置於小鼠Cd3基因區域之loxP序列及Rox序列間發生重組且Cd3ε至Cd3γ間之基因體區域缺損之選殖體之PCR篩選。將篩選使用之ES細胞以96孔盤培養，每1井以200 μl之PBS溶液進行2次洗淨後，添加以下組成之細胞溶解緩衝液(10×LA緩衝液II(TAKARA LA Taq用)5 μl；25 mM $MgCl_2$ 5 μl；5% NP-40 5 μl；激酶K(TAKARA，20 mg/ml)2 μl；蒸餾水33 μl)，於55℃進行2小時，然後於95℃進行15分鐘處理，使激酶K失活，作為PCR樣本。

PCR反應混合物，係樣本1 μl、10×LA緩衝液II 2.5 μl、25 mM $MgCl_2$ 2.5 μl、dNTP (2.5 mM)4 μl、引子(各50 μM)各0.1 μl、LA Taq(TAKARA) 0.25 μl、及蒸餾水14.55 μl(總共25 μl)。又，PCR條件，係於94℃進行2分鐘之前加熱，於98℃進行10秒，於68℃進行4分30秒之放大周期35周期、及於68℃進行5分鐘之複加熱。使用之引子如下。就引子而言，係在小鼠Cd3ε基因之5'側上游側之基因體區域配置e30230F作為正向引子，並在小鼠Cd3γ基因之3'下游側之基因體區域配置g1439R作為反向引子(參照第28A圖)。於Cd3基因區域缺損之ES細胞之樣本中，

有約0.7kb之譜帶被放大。e30230F(前方)5’-TAGCAGCCTTCAGATGAAGAGGTAGGACTC-3’(序列編號：440)；g1439R(後方)5’-TTGATGTGCCACCTCACTGCTGCACTGG-3’(序列編號：441)。

實施為了從小鼠Cd3基因區域缺損之ES細胞選殖體之中挑選已導入人CD3基因區域之選殖體之PCR篩選。篩選使用在檢測小鼠Cd3基因區域之缺損時使用的PCR樣本。PCR反應混合物，係樣本1 μl、10×LA緩衝液II 2.5 μl、25 mM $MgCl_2$ 2.5 μl、dNTP(2.5 mM)4 μl、引子(各50 μM)各0.1 μl、LA Taq(TAKARA)0.25 μl、及蒸餾水14.55μl(總共25 μl)。又，PCR條件，係於94℃進行2分鐘之前加熱，於94℃進行30秒，於58℃進行1分鐘、於72℃進行5分鐘之放大周期35周期、及於72℃進行5分鐘之複加熱。使用之引子如下。就引子而言，係於人CD3ε基因之5’側上游側之基因體區域配置hCD3e__5arm__F2作為正向引子，在人CD3ε基因之第2外顯子內配置hCD3e__ex2__R2作為反向引子(參照第28B圖)。於已導入人CD3基因區域之ES細胞之樣本中，有約5.5kb之譜帶被放大。hCD3e__5arm__F2(前方)5’-AACTGACAATGGGACATCAGCTGA-3’(序列編號：442)；hCD3e__ex2__R2(後方)5’-ATGGGACTGTTACTTTACTAAGAT-3’(序列編號：443)。

【0365】 (5) 小鼠Cd3基因缺損且人CD3基因導入小鼠之製作

利用胰蛋白酶處理使相同重組ES選殖體浮游，以ES細胞培養基洗淨。以48小時的間隔將5IU之馬絨毛促性腺激素(eCG)及人絨毛促性腺激素(hCG)進行腹腔內投予，藉此使已施以過度排卵處理之BALB/c之雌小鼠和同系統之雄小鼠交配。將已確認雌小鼠之陰道栓(vaginal plug)之日作為0.5日，在妊娠3.5日進行子宮，將回收之囊胚期胚作為主體胚，注入10~15個ES細胞。注入後之胚移植到偽妊娠2.5日大的ICR系之接受雌子宮內，於17日後產仔。利用判別ES細胞對於囊胚之注入而獲得之產仔之毛色，獲得混雜了重組ES細胞(黑色)與來自主體囊胚之細胞(白子)之嵌合小鼠。雄嵌合小鼠於性成熟後和C57BL/6N雌小鼠交配，利用

從次世代小鼠之組織萃取之基因體DNA作為模板，以PCR法確認基因敲入對偶基因已對次世代小鼠傳達。PCR係以在上述ES細胞篩選時利用之方法實施。其結果，確認獲得了檢測到人CD3基因區域專一性的5.5kb的信號、及小鼠Cd3基因區域缺損專一性的0.7kb的信號的個體，並確認已對於這些個體傳達了人CD3基因區域對偶基因以及小鼠Cd3基因區域缺損對偶基因。再者，由於上述基因型之小鼠之繁殖，獲得針對小鼠Cd3基因區域為同源缺損型且有人CD3基因區域之小鼠個體，亦即取得了人CD3基因區域取代小鼠。又，依Wang等人的報告(Wang et.al. (1994) PNAS. 91:9402-9406)製作僅導入人CD3ε之基因轉殖小鼠(以下稱為hCD3εTg小鼠)，於以下的實驗進行比較探討。

【0366】 (6) 人CD3基因取代小鼠之胸腺及脾臟重量

從小鼠(12-14週大、雄)摘取脾臟及胸腺，測定組織重量。如第29圖所示，確認人CD3取代小鼠之胸腺無肉眼可見之異常。解析時係計算單位體重之組織重量。針對各群4隻之雄小鼠，測定體重、及組織重量(脾臟、胸腺)並繪圖。算出單位體重之組織重量比，以黑點繪製每個體獲得之值，以柱狀代表平均值(第30圖)。關於脾臟重量，確認在Cd3基因缺損小鼠相較於其他基因型之小鼠有增加的傾向，但並無顯著差異。另一方面，關於胸腺重量，Cd3基因缺損小鼠相較於野生型，確認低達3分之1左右。於此Cd3基因缺損小鼠導入了人CD3基因之人CD3基因取代小鼠，已確認胸腺重量回復，尤其在品系編號1C3之個體，確認回復到和野生型小鼠同等之胸腺重量。hCD3εTg小鼠中，如Wang之報告，確認胸腺萎縮(Wang et.al. (1994) PNAS. 91:9402-9406)。

【0367】 (7) 人CD3基因取代小鼠各品系之人CD3及小鼠Cd3之表現確認

-利用使用了血球RNA之RT-PCR法之確認-

使用血球RNA，利用RT-PCR法解析人CD3ε、人CD3δ、人CD3γ、小鼠Cd3ε、小鼠Cd3δ及小鼠Cd3γ之表現。從由背中足靜脈或腹部大靜脈收集的血液，使用

Catrimox-14 RNA Isolation Kit(TaKaRa Bio)製備總RNA。以各1μg之總RNA作為模板，利用SuperScript III First Strand cDNA Synthesis Kit(Invitrogen)，使用Oligo dT(20)引子實施反轉錄反應，合成cDNA。將合成之cDNA作為模板，進行PCR，以檢測人CD3ε、人CD3δ、人CD3γ、小鼠Cd3ε、小鼠Cd3δ及小鼠Cd3γ。於任一基因表現之檢測皆設定針對蛋白編碼區域之引子。人CD3ε之檢測係使用正向引子E0333F(5’-AAGAAATGGGTGGTATTACACAGACACC-3’(序列編號：444))及反向引子E0912R(5’-TGGGCCAGCGGGAGGCAGTGTTCTCCAGAGG-3’(序列編號：445))之組合實施。人CD3δ之檢測係使用正向引子D0092F(5’-TAGTTCGGTGACCTGGCTTTATCTACTGG-3’(序列編號:446))及反向引子D0685R(5’-ATGGCTGCTTCTAGAAGCCACCAGTCTCAGG-3’(序列編號：447))之組合實施。人CD3γ之檢測係使用正向引子G0048F(5’-TGCTCCACGCTTTTGCCGGAGGACAG-3’(序列編號：448))及反向引子G0666R(5’-TAGGAGGAGAACACCTGGACTACTC-3’(序列編號:449))之組合實施。另一方面，小鼠Cd3ε之檢測係使用正向引子e0065F(5’-AGCATTCTGAGAGGATGCGGTGGAACAC-3’(序列編號：450))及反向引子e0699R(5’-TGCTCGGAGGGCTGGATCTGGGTCCACAG-3’(序列編號：451))之組合實施。小鼠Cd3δ之檢測係使用正向引子d055F(5’-TCATCCTGTGGCTTGCCTCTATTTGTTGC-3’(序列編號:452))及反向引子d651R(5’-TTGCTATGGCACTTTGAGAAACCTCCATC-3’(序列編號：453))之組合實施。小鼠Cd3γ之檢測係使用正向引子g080F(5’-AATACTTCTACTGGAGAAGCAAAGAG-3’(序列編號:454))及反向引子g316R(5’-TAGTTGCATTTAGAGGACTTATTATGC-3’(序列編號：455))之組合實施。

PCR反應液之組成，係樣本1 μl、10×Ex緩衝液 2.5μl、dNTP(2.5mM)2 μl、

引子(各50 μM)各0.1 μl、Ex Taq(TAKARA)0.25 μl、及蒸餾水19.05 μl(總計25μl)。又，PCR條件，就關於人CD3δ、人CD3γ、小鼠Cd3δ及小鼠Cd3γ，係設為於94℃進行2分鐘之前加熱，於94℃進行30秒，於60℃進行30秒、72℃進行2分鐘之放大周期35周期，並於72℃進行5分鐘之複加熱。關於人CD3ε及小鼠Cd3ε，於94℃進行2分鐘之前加熱、於94℃進行30秒、60℃進行30秒、72℃進行2分鐘之放大周期40周期，並於72℃進行5分鐘之複加熱。設計PCR引子，以能夠檢測到人CD3ε、人CD3δ及人CD3γ之放大產物分別為580bp、594bp及620bp、小鼠Cd3ε、小鼠Cd3δ及小鼠Cd3γ之放大產物為635bp、597bp及237bp。

Cd3基因缺損小鼠中，未檢測到來自小鼠之各Cd3分子之PCR信號。針對此Cd3基因缺損小鼠，在已導入人CD3基因區域之人CD3基因取代小鼠之品系(品系編號：1C3、3B1、8I12及2A4)之中，在來自線1C3及8I12之樣本只檢測到人CD3ε、人CD3δ及人CD3γ，未檢測到小鼠Cd3ε、小鼠Cd3δ及小鼠Cd3γ (第31圖)。從來自野生型小鼠之樣本，未檢測到人CD3ε、人CD3δ及人CD3γ，檢測到小鼠Cd3ε、小鼠Cd3δ及小鼠Cd3γ (第31圖)。由此結果，確認了已如設計獲得了不表現小鼠Cd3ε、Cd3δ及Cd3γ而是表現人CD3ε、CD3δ及CD3γ之小鼠。又，第31圖中之品系4HH3，以小鼠Cd3對偶基因為野生型且已導入人CD3基因之個體進行解析，且對人之各CD3分子與小鼠之各Cd3分子兩者進行了檢測，之後藉由和Cd3缺損小鼠之繁殖，建立了小鼠Cd3對偶基因缺損之人CD3基因之表現品系。

【0368】 -利用組織免疫染色法所為之解析-

使用抗CD3抗體作為一次抗體，探討其組織分布。Cd3缺損小鼠中，任一組織皆未確認到CD3染色，但在已於Cd3缺損小鼠導入人CD3基因之人CD3取代小鼠中，確認有和野生型小鼠同等CD3專一性的染色。亦即，胸腺(第32圖A)及脾臟(第32圖B)之T細胞區確認有專一性的染色。在任一組織皆和野生型小鼠同樣僅於T細胞區有染色。又，Cd3基因缺損小鼠未認有染色，在人CD3基因取代小

鼠之染色顯示係由於導入之人CD3其因之表現所致。再者，在主要臟器之CD3之檢測和野生型同樣，未認為有異位性之染色(表19)。

[0369]

[表19]

[0370] (8) 人CD3其因取代小鼠之成熟T細胞之存在比率之評價

實施使用脾臟細胞之FACS解析。從小鼠(12-14週齡、雄)摘出脾臟，使用70 μm網[將細胞單離。添加溶血劑(SIGMA公司製)，使紅血球溶解。以Fc Blocking溶液進行阻斷後，針對2×10^6個細胞，使用FITC標識抗小鼠Cd3抗體、FITC標識抗人CD3抗體、APC標識抗小鼠Cd4抗體、PE標識抗小鼠Cd8抗體，以流式細胞儀解析各陽性細胞數。Cd3其因缺損小鼠中，幾乎完全欠缺成熟T細胞、亦即Cd4及Cd8單一陽性細胞，在人CD3其因取代小鼠則和野生型以同等比率存在。

[0371] 成熟T細胞之存在比率

[表20]

實驗群	n數	mCD3	hCD3	mCD4	mCD8
人CD3s取代小鼠#1C3	n=4	ND.	30.8(±3.1)	19.6(±0.7)	16.1(±3.6)
人CD3s取代小鼠#8H12	n=2	ND.	29.0、26.9	16.5、16.9	17.5、16.4
人CD3s取代小鼠#8H12	n=4	ND.	31.5(±5.0)	16.5(±3.4)	16.3(±2.7)
hCD3 1e2小鼠	n=4	10.5(±3.6)	13.0(±1.0)	7.4(±0.6)	9.8(±0.6)
Cd3s缺損小鼠	n=4	ND.	ND.	1.8(±1.3)	2.1(±0.6)
C57BL/6N	n=4	40.4(±6.2)	ND.	20.3(±6.7)	12.7(±2.1)

有脾臟細胞之各標記陽性細胞之表現比率(單位%)示於表。人CD3s取代小鼠#1C3以外的各實驗群顯示4個個體之平均，針對品系#1C3，顯示2個個體之表現比率。(括弧內代表標準偏差)

ND，未檢測到。

〔0372〕 〔參考實施例11〕人CD3基因取代小鼠之免疫機能評價

(1)針對外來抗原致敏之專一性抗體產生能力之探討

為了產生針對外來抗原為專一性的抗體，必需存在能結合於和樹狀細胞等抗原提示細胞之表面與主要組織適合性抗原(Major Histcompatibility Complex，MHC)一起提示之抗原胜肽的機能性輔助T細胞，且為了保有用以使抗體產生細胞產生適當抗體之指令之機能。探討上述人CD3基因取代小鼠是否帶有具正常機能之輔助T細胞且能夠對於外來抗原之致敏產生專一性的抗體。將作為致敏抗原之雞卵白蛋白(OVA)和佛洛依德佐劑一起進行致敏。OVA之致敏係以4週之間隔進行2次。亦即，將每1隻100 μg之OVA，在第1次使用完全佛洛依德佐劑對於背部皮下致敏，4週後使用不完全佛洛依德佐劑同樣地對於背部皮下進行致敏。就人CD3基因取代小鼠而言，設定來源之改變ES細胞選殖體為不同之2品系(品系編號1C3及8H12)，並和人CD3ε過度表現小鼠比較。再者，設定野生型小鼠及Cd3基因缺損小鼠，實施同樣的抗原致敏，以作為對照。

在第2次致敏1週後，以異氟烷吸入麻醉下進行開腹，從腹部大靜脈進行全採血，並以放血施以安樂死處置。從收集的血液分離出血清，測定OVA專一性

的IgG1及OVA專一性的IgE的濃度(第34圖)。

其結果，從小鼠Cd3缺損小鼠之血清中，針對OVA專一性的抗體未檢測到IgG1型也未檢測到IgE型，而人CD3基因取代小鼠則是2品系皆檢測到OVA專一性的IgG1及IgE，且水平和野生型小鼠為同等。由此結果顯示，人CD3基因取代小鼠對於外來抗原之致敏有正常的抗體產生能力。

[產業利用性]

【0373】 利用本發明，可提供含有維持BiTE帶有之強抗腫瘤活性及不誘導癌抗原非依存性的細胞介素風暴等之安全性上之優良性質，且血中半衰期長之新的多專一性抗原結合分子之抗癌劑，及為了和其他抗癌劑之醫藥組合物。含有本發明之抗原結合分子作為有效成分之抗癌劑及醫藥組合物，可以Glypican3表現細胞、含該細胞之腫瘤組織作為標靶而誘導細胞傷害。本發明之多專一性抗原結合分子對於患者投予時，不只安全性高，對於身體負擔少，便利性也高，可能為理想治療。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 中外製藥股份有限公司(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)

<120> 用於癌之治療的細胞傷害誘導治療劑(CYTOTOXICITY-INDUCING THERAPEUTIC AGENT FOR TREATING CANCER)

<130> C1-A1603P

<150> JP 2016-050095
<151> 2016-03-14

<160> 479

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2398
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1
agccccgccc tgccccgcgc cgccaagcgg ttcccgccct cgcccagcgc ccaggtagct 60

gcgaggaaac ttttgcagcg gctgggtagc agcacgtctc ttgctcctca gggccactgc 120

caggcttgcc gagtcctggg actgctctcg ctccggctgc cactctcccg cgctctccta 180

gctccctgcg aagcaggatg gccgggaccg tgcgcaccgc gtgcttggtg gtggcgatgc 240

tgctcagctt ggacttcccg ggacaggcgc agcccccgcc gccgccgccg gacgccacct 300

gtcaccaagt ccgctccttc ttccagagac tgcagcccgg actcaagtgg gtgccagaaa 360

ctcccgtgcc aggatcagat ttgcaagtat gtctccctaa gggcccaaca tgctgctcaa 420

gaaagatgga agaaaaatac caactaacag cacgattgaa catggaacag ctgcttcagt 480

ctgcaagtat ggagctcaag ttcttaatta ttcagaatgc tgcggttttc caagaggcct 540

ttgaaattgt tgttcgccat gccaagaact acaccaatgc catgttcaag aacaactacc 600

caagcctgac tccacaagct tttgagtttg tgggtgaatt tttcacagat gtgtctctct 660

acatcttggg ttctgacatc aatgtagatg acatggtcaa tgaattgttt gacagcctgt 720

ttccagtcat ctatacccag ctaatgaacc caggcctgcc tgattcagcc ttggacatca 780

atgagtgcct ccgaggagca agacgtgacc tgaaagtatt tgggaatttc cccaagctta 840

ttatgaccca ggtttccaag tcactgcaag tcactaggat cttccttcag gctctgaatc 900

ttggaattga agtgatcaac acaactgatc acctgaagtt cagtaaggac tgtggccgaa 960

tgctcaccag aatgtggtac tgctcttact gccagggact gatgatggtt aaaccctgtg 1020

gcggttactg caatgtggtc atgcaaggct gtatggcagg tgtggtggag attgacaagt 1080

actggagaga atacattctg tcccttgaag aacttgtgaa tggcatgtac agaatctatg 1140

acatggagaa cgtactgctt ggtctctttt caacaatcca tgattctatc cagtatgtcc 1200

agaagaatgc aggaaagctg accaccactg aaactgagaa gaaaatatgg cacttcaaat 1260

atcctatctt cttcctgtgt atagggctag acttacagat tggcaagtta tgtgcccatt 1320

ctcaacaacg ccaatataga tctgcttatt atcctgaaga tctctttatt gacaagaaag 1380

tattaaaagt tgctcatgta gaacatgaag aaaccttatc cagccgaaga agggaactaa 1440

ttcagaagtt gaagtctttc atcagcttct atagtgcttt gcctggctac atctgcagcc 1500

atagccctgt ggcggaaaac gacacccttt gctggaatgg acaagaactc gtggagagat 1560

acagccaaaa ggcagcaagg aatggaatga aaaaccagtt caatctccat gagctgaaaa 1620

tgaagggccc tgagccagtg gtcagtcaaa ttattgacaa actgaagcac attaaccagc 1680

tcctgagaac catgtctatg cccaaaggta gagttctgga taaaaacctg gatgaggaag 1740

ggtttgaaag tggagactgc ggtgatgatg aagatgagtg cattggaggc tctggtgatg 1800

gaatgataaa agtgaagaat cagctccgct tccttgcaga actggcctat gatctggatg 1860

tggatgatgc gcctggaaac agtcagcagg caactccgaa ggacaacgag ataagcacct 1920

ttcacaacct cgggaacgtt cattccccgc tgaagcttct caccagcatg gccatctcgg 1980

tggtgtgctt cttcttcctg gtgcactgac tgcctggtgc ccagcacatg tgctgcccta 2040

cagcaccctg tggtcttcct cgataaaggg aaccactttc ttatttttt ctatttttt 2100

ttttttgtta tcctgtatac ctcctccagc catgaagtag aggactaacc atgtgttatg 2160

ttttcgaaaa tcaaatggta tcttttggag gaagatacat tttagtggta gcatatagat 2220

tgtccttttg caaagaaaga aaaaaaacca tcaagttgtg ccaaattatt ctcctatgtt 2280

tggctgctag aacatggtta ccatgtcttt ctctctcact ccctcccttt ctatcgttct 2340

ctctttgcat ggatttcttt gaaaaaaaat aaattgctca aataaaaaaa aaaaaaaa 2398

<210> 2
<211> 603
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

Met Ala Gly Thr Val Arg Thr Ala Cys Leu Val Val Ala Met Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Asp Phe Pro Gly Gln Ala Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Asp
20 25 30

Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro Gly
35 40 45

Leu Lys Trp Val Pro Glu Thr Pro Val Pro Gly Ser Asp Leu Gln Val
50 55 60

Cys Leu Pro Lys Gly Pro Thr Cys Cys Ser Arg Lys Met Glu Glu Lys
65 70 75 80

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

Ser Met Glu Leu Lys Phe Leu Ile Ile Gln Asn Ala Ala Val Phe Gln
100 105 110

Glu Ala Phe Glu Ile Val Val Arg His Ala Lys Asn Tyr Thr Asn Ala
115 120 125

Met Phe Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Leu Thr Pro Gln Ala Phe Glu Phe
130 135 140

Val Gly Glu Phe Phe Thr Asp Val Ser Leu Tyr Ile Leu Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Asn Val Asp Asp Met Val Asn Glu Leu Phe Asp Ser Leu Phe Pro
165 170 175

Val Ile Tyr Thr Gln Leu Met Asn Pro Gly Leu Pro Asp Ser Ala Leu
180 185 190

Asp Ile Asn Glu Cys Leu Arg Gly Ala Arg Arg Asp Leu Lys Val Phe
195 200 205

Gly Asn Phe Pro Lys Leu Ile Met Thr Gln Val Ser Lys Ser Leu Gln
210 215 220

Val Thr Arg Ile Phe Leu Gln Ala Leu Asn Leu Gly Ile Glu Val Ile
225 230 235 240

Asn Thr Thr Asp His Leu Lys Phe Ser Lys Asp Cys Gly Arg Met Leu
245 250 255

Thr Arg Met Trp Tyr Cys Ser Tyr Cys Gln Gly Leu Met Met Val Lys
260 265 270

Pro Cys Gly Gly Tyr Cys Asn Val Val Met Gln Gly Cys Met Ala Gly
275 280 285

Val Val Glu Ile Asp Lys Tyr Trp Arg Glu Tyr Ile Leu Ser Leu Glu
290 295 300

Glu Leu Val Asn Gly Met Tyr Arg Ile Tyr Asp Met Glu Asn Val Leu
305 310 315 320

Leu Gly Leu Phe Ser Thr Ile His Asp Ser Ile Gln Tyr Val Gln Lys
325 330 335

Asn Ala Gly Lys Leu Thr Thr Thr Glu Thr Glu Lys Lys Ile Trp His
340 345 350

Phe Lys Tyr Pro Ile Phe Phe Leu Cys Ile Gly Leu Asp Leu Gln Ile
355 360 365

Gly Lys Leu Cys Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Tyr Arg Ser Ala Tyr
370 375 380

Tyr Pro Glu Asp Leu Phe Ile Asp Lys Lys Val Leu Lys Val Ala His
385 390 395 400

Val Glu His Glu Glu Thr Leu Ser Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ile Gln
405 410 415

Lys Leu Lys Ser Phe Ile Ser Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile
420 425 430

Cys Ser His Ser Pro Val Ala Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly
435 440 445

Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met
450 455 460

Lys Asn Gln Phe Asn Leu His Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro
465 470 475 480

Val Val Ser Gln Ile Ile Asp Lys Leu Lys His Ile Asn Gln Leu Leu
485 490 495

Arg Thr Met Ser Met Pro Lys Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn Leu Asp
500 505 510

Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp Glu Cys
515 520 525

Ile Gly Gly Ser Gly Asp Gly Met Ile Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg
530 535 540

Phe Leu Ala Glu Leu Ala Tyr Asp Leu Asp Val Asp Asp Ala Pro Gly
545 550 555 560

Asn Ser Gln Gln Ala Thr Pro Lys Asp Asn Glu Ile Ser Thr Phe His
565 570 575

Asn Leu Gly Asn Val His Ser Pro Leu Lys Leu Leu Thr Ser Met Ala
580 585 590

Ile Ser Val Val Cys Phe Phe Phe Leu Val His
595 600

<210> 3
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 3

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 4
<211> 141
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4

Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 5
<211> 179
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 6
<211> 173
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6

Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
1 5 10 15

Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
20 25 30

```
Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
        35                  40                  45

Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
    50                  55                  60

Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
                85                  90                  95

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

Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr
        115                 120                 125

Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu
    130                 135                 140

Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu
145                 150                 155                 160

Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
                165                 170
```

<210> 7
<211> 204
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7

```
Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro
```

1 5 10 15

Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu
20 25 30

Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Ile Ile Lys Ile His Trp Gln Glu Lys
35 40 45

Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr
50 55 60

Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser
65 70 75 80

Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys Asn
85 90 95

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

Thr Val Asp Pro Lys Asp Ser Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val Thr
115 120 125

Thr Val Asp Pro Lys Tyr Asn Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val Ile
130 135 140

Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Trp Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu
145 150 155 160

Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu
165 170 175

Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu

180 185 190

Gly Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
195 200

<210> 8
<211> 177
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

Pro Ser Tyr Thr Gly Gly Tyr Ala Asp Lys Leu Ile Phe Gly Lys Gly
1 5 10 15

Thr Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
20 25 30

Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu
35 40 45

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

Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn
65 70 75 80

Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser
85 90 95

Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys
100 105 110

Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys
115 120 125

Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu
130 135 140

Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe
145 150 155 160

Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe
165 170 175

Leu

<210> 9
<211> 1311
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9
agtctagctg ctgcacaggc tggctggctg gctggctgct aagggctgct ccacgctttt 60

gccggaggac agagactgac atggaacagg ggaagggcct ggctgtcctc atcctggcta 120

tcattcttct tcaaggtact ttggcccagt caatcaaagg aaaccacttg gttaaggtgt 180

atgactatca agaagatggt tcggtacttc tgacttgtga tgcagaagcc aaaaatatca 240

catggtttaa agatgggaag atgatcggct tcctaactga agataaaaaa aaatggaatc 300

tgggaagtaa tgccaaggac cctcgaggga tgtatcagtg taaaggatca cagaacaagt 360

caaaaccact ccaagtgtat tacagaatgt gtcagaactg cattgaacta aatgcagcca 420

ccatatctgg ctttctcttt gctgaaatcg tcagcatttt cgtccttgct gttggggtct 480

acttcattgc tggacaggat ggagttcgcc agtcgagagc ttcagacaag cagactctgt 540

tgcccaatga ccagctctac cagcccctca aggatcgaga agatgaccag tacagccacc 600

ttcaaggaaa ccagttgagg aggaattgaa ctcaggactc agagtagtcc aggtgttctc 660

ctcctattca gttcccagaa tcaaagcaat gcattttgga aagctcctag cagagagact 720

ttcagcccta aatctagact caaggttccc agagatgaca aatggagaag aaaggccatc 780

agagcaaatt tgggggtttc tcaaataaaa taaaaataaa aacaaatact gtgtttcaga 840

agcgccacct attggggaaa attgtaaaag aaaaatgaaa agatcaaata acccccctgga 900

tttgaatata atttttttgtg ttgtaatttt tatttcgttt ttgtataggt tataattcac 960

atggctcaaa tattcagtga aagctctccc tccaccgcca tcccctgcta cccagtgacc 1020

ctgttgccct cttcagagac aaattagttt ctctttttttt ttttttttttt ttttttttttg 1080

agacagtctg gctctgtcac ccaggctgaa atgcagtggc accatctcgg ctcactgcaa 1140

cctctgcctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgggcag ctgggattac 1200

aggcacacac taccacacct ggctaatttt tgtattttta gtagagacag ggttttgctc 1260

tgttggccaa gctggtctcg aactcctgac ctcaagtgat ccgcccgcct c 1311

<210> 10
<211> 771
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10
agagaagcag acatcttcta gttcctcccc cactctcctc tttccggtac ctgtgagtca 60

gctaggggag ggcagctctc acccaggctg atagttcggt gacctggctt tatctactgg 120

atgagttccg ctgggagatg gaacatagca cgtttctctc tggcctggta ctggctaccc 180

ttctctcgca agtgagcccc ttcaagatac ctatagagga acttgaggac agagtgtttg 240

tgaattgcaa taccagcatc acatgggtag agggaacggt gggaacactg ctctcagaca 300

ttacaagact ggacctggga aaacgcatcc tggacccacg aggaatatat aggtgtaatg 360

ggacagatat atacaaggac aaagaatcta ccgtgcaagt tcattatcga atgtgccaga 420

gctgtgtgga gctggatcca gccaccgtgg ctggcatcat tgtcactgat gtcattgcca 480

ctctgctcct tgctttggga gtcttctgct ttgctggaca tgagactgga aggctgtctg 540

gggctgccga cacacaagct ctgttgagga atgaccaggt ctatcagccc ctccgagatc 600

gagatgatgc tcagtacagc caccttggag gaaactgggc tcggaacaag tgaacctgag 660

actggtggct tctagaagca gccattacca actgtacctt cccttcttgc tcagccaata 720

aatatatcct ctttcactca gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 771

<210> 11
<211> 1534
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11
tattgtcaga gtcctcttgt ttggccttct aggaaggctg tgggacccag ctttcttcaa 60

ccagtccagg tggaggcctc tgccttgaac gtttccaagt gaggtaaaac ccgcaggccc 120

agaggcctct ctacttcctg tgtggggttc agaaaccctc ctcccctccc agcctcaggt 180

gcctgcttca gaaaatgaag tagtaagtct gctggcctcc gccatcttag taaagtaaca 240

gtcccatgaa acaaagatgc agtcgggcac tcactggaga gttctgggcc tctgcctctt 300

atcagttggc gtttgggggc aagatggtaa tgaagaaatg ggtggtatta cacagacacc 360

atataaagtc tccatctctg gaaccacagt aatattgaca tgccctcagt atcctggatc 420

tgaaatacta tggcaacaca atgataaaaa cataggcggt gatgaggatg ataaaaacat 480

aggcagtgat gaggatcacc tgtcactgaa ggaattttca gaattggagc aaagtggtta 540

ttatgtctgc taccccagag gaagcaaacc agaagatgcg aacttttatc tctacctgag 600

ggcaagagtg tgtgagaact gcatggagat ggatgtgatg tcggtggcca caattgtcat 660

agtggacatc tgcatcactg ggggcttgct gctgctggtt tactactgga gcaagaatag 720

aaaggccaag gccaagcctg tgacacgagg agcgggtgct ggcggcaggc aaaggggaca 780

aaacaaggag aggccaccac ctgttcccaa cccagactat gagcccatcc ggaaaggcca 840

gcgggacctg tattctggcc tgaatcagag acgcatctga ccctctggag aacactgcct 900

cccgctggcc caggtctcct ctccagtccc cctgcgactc cctgtttcct gggctagtct 960

tggaccccac gagagagaat cgttcctcag cctcatggtg aactcgcgcc ctccagcctg 1020

atcccccgct ccctcctccc tgccttctct gctggtaccc agtcctaaaa tattgctgct 1080

tcctcttcct ttgaagcatc atcagtagtc acaccctcac agctggcctg ccctcttgcc 1140

aggatattta tttgtgctat tcactccctt ccctttggat gtaacttctc cgttcagttc 1200

cctccttttc ttgcatgtaa gttgtccccc atcccaaagt attccatcta cttttctatc 1260

gccgtcccct tttgcagccc tctctgggga tggactgggt aaatgttgac agaggccctg 1320

ccccgttcac agatcctggc cctgagccag ccctgtgctc ctccctcccc caacactccc 1380

taccaacccc ctaatccccct actccctcca ccccccctcc actgtaggcc actggatggt 1440

catttgcatc tccgtaaatg tgctctgctc ctcagctgag agagaaaaaa ataaactgta 1500

tttggctgca agaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1534

<210> 12
<211> 182
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 12

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu
1 5 10 15

Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys
20 25 30

```
Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala
        35                  40                  45

Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe
    50                  55                  60

Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp
65                  70                  75                  80

Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro
                85                  90                  95

Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala
            100                 105                 110

Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val
        115                 120                 125

Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln
    130                 135                 140

Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr
145                 150                 155                 160

Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly
                165                 170                 175

Asn Gln Leu Arg Arg Asn
            180
```

<210> 13
<211> 171
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 13

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
35 40 45

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
50 55 60

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
115 120 125

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

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
145 150 155 160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys

165 170

<210> 14
<211> 207
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 15

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 16
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 16

Ser Gly Gly Gly
1

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 17

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 18

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 19
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 19

Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 20

Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 21

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 22

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 23
<211> 330

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 24
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 25
<211> 377
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 25

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys

130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn

305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 26
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 26

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 27
<211> 2268
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 27
aatatcttgc atgttacaga tttcactgct cccaccagct tggagacaac atgtggttct 60

tgacaactct gctcctttgg gttccagttg atgggcaagt ggacaccaca aaggcagtga 120

tcactttgca gcctccatgg gtcagcgtgt tccaagagga aaccgtaacc ttgcactgtg 180

aggtgctcca tctgcctggg agcagctcta cacagtggtt tctcaatggc acagccactc 240

agacctcgac ccccagctac agaatcacct ctgccagtgt caatgacagt ggtgaataca 300

ggtgccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc cacagaggct 360

ggctactact gcaggtctcc agcagagtct tcacggaagg agaacctctg gccttgaggt 420

gtcatgcgtg gaaggataag ctggtgtaca atgtgcttta ctatcgaaat ggcaaagcct 480

ttaagttttt ccactggaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata agtcacaatg 540

gcacctacca ttgctcaggc atgggaaagc atcgctacac atcagcagga atatctgtca 600

ctgtgaaaga gctatttcca gctccagtgc tgaatgcatc tgtgacatcc ccactcctgg 660

aggggaatct ggtcaccctg agctgtgaaa caaagttgct cttgcagagg cctggtttgc 720

agctttactt ctccttctac atgggcagca agaccctgcg aggcaggaac acatcctctg 780

aataccaaat actaactgct agaagagaag actctgggtt atactggtgc gaggctgcca 840

cagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gcttcaagtg cttggcctcc 900

agttaccaac tcctgtctgg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggga ataatgtttt 960

tagtgaacac tgttctctgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag aaaaagtggg 1020

atttagaaat ctctttggat tctggtcatg agaagaaggt aatttccagc cttcaagaag 1080

acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag ctgcaggaag 1140

gggtgcaccg gaaggagccc caggggggcca cgtagcagcg gctcagtggg tggccatcga 1200

tctggaccgt cccctgccca cttgctcccc gtgagcactg cgtacaaaca tccaaaagtt 1260

caacaacacc agaactgtgt gtctcatggt atgtaactct taaagcaaat aaatgaactg 1320

acttcaactg ggatacattt ggaaatgtgg tcatcaaaga tgacttgaaa tgaggcctac 1380

tctaaagaat tcttgaaaaa cttacaagtc aagcctagcc tgataatcct attacatagt 1440

ttgaaaaata gtattttatt tctcagaaca aggtaaaaag gtgagtgggt gcatatgtac 1500

agaagattaa gacagagaaa cagacagaaa gagacacaca cacagccagg agtgggtaga 1560

tttcagggag acaagaggga atagtataga caataaggaa ggaaatagta cttacaaatg 1620

actcctaagg gactgtgaga ctgagagggc tcacgcctct gtgttcagga tacttagttc 1680

atggcttttc tctttgactt tactaaaaga gaatgtctcc atacgcgttc taggcataca 1740

agggggtaac tcatgatgag aaatggatgt gttattcttg ccctctcttt tgaggctctc 1800

tcataacccc tctatttcta gagacaacaa aaatgctgcc agtcctaggc ccctgccctg 1860

taggaaggca gaatgtaact gttctgtttg tttaacgatt aagtccaaat ctccaagtgc 1920

ggcactgcaa agagacgctt caagtgggga gaagcggcga taccatagag tccagatctt 1980

gcctccagag atttgcttta ccttcctgat tttctggtta ctaattagct tcaggatacg 2040

ctgctctcat acttgggctg tagtttggag acaaaatatt ttcctgccac tgtgtaacat 2100

agctgaggta aaaactgaac tatgtaaatg actctactaa aagtttaggg aaaaaaaaca 2160

ggaggagtat gacacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2268

<210> 28
<211> 374
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 28

Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln
1 5 10 15

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
20 25 30

Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
35 40 45

Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
50 55 60

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
85 90 95

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
100 105 110

Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
115 120 125

Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
130 135 140

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145 150 155 160

Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
165 170 175

Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro
180 185 190

Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val
195 200 205

Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn
225 230 235 240

Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly
245 250 255

Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg
260 265 270

Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro
275 280 285

Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu
290 295 300

Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys
305 310 315 320

Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys
325 330 335

Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys
340 345 350

Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys
355 360 365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr
370

<210> 29
<211> 1396
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 29
gggatgacta tggagaccca aatgtctcag aatgtatgtc ccagaaacct gtggctgctt 60

caaccattga cagttttgct gctgctggct tctgcagaca gtcaagctgc tcccccaaag 120

gctgtgctga aacttgagcc cccgtggatc aacgtgctcc aggaggactc tgtgactctg 180

acatgccagg gggctcgcag ccctgagagc gactccattc agtggttcca caatgggaat 240

ctcattccca cccacacgca gcccagctac aggttcaagg ccaacaacaa tgacagcggg 300

gagtacacgt gccagactgg ccagaccagc ctcagcgacc ctgtgcatct gactgtgctt 360

tccgaatggc tggtgctcca gacccctcac ctggagttcc aggagggaga aaccatcatg 420

ctgaggtgcc acagctggaa ggacaagcct ctggtcaagg tcacattctt ccagaatgga 480

aaatcccaga aattctccca tttggatccc accttctcca tcccacaagc aaaccacagt 540

cacagtggtg attaccactg cacaggaaac ataggctaca cgctgttctc atccaagcct 600

gtgaccatca ctgtccaagt gcccagcatg ggcagctctt caccaatggg ggtcattgtg 660

gctgtggtca ttgcgactgc tgtagcagcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac 720

tgcaggaaaa agcggatttc agccaattcc actgatcctg tgaaggctgc ccaatttgag 780

ccacctggac gtcaaatgat tgccatcaga aagagacaac ttgaagaaac caacaatgac 840

tatgaaacag ctgacggcgg ctacatgact ctgaacccca gggcacctac tgacgatgat 900

aaaaacatct acctgactct tcctcccaac gaccatgtca acagtaataa ctaaagagta 960

acgttatgcc atgtggtcat actctcagct tgctgagtgg atgacaaaaa gaggggaatt 1020

gttaaaggaa aatttaaatg gagactggaa aaatcctgag caaacaaaac cacctggccc 1080

ttagaaatag ctttaacttt gcttaaacta caaacacaag caaaacttca cggggtcata 1140

ctacatacaa gcataagcaa aacttaactt ggatcatttc tggtaaatgc ttatgttaga 1200

aataagacaa ccccagccaa tcacaagcag cctactaaca tataattagg tgactaggga 1260

ctttctaaga agatacctac ccccaaaaaa caattatgta attgaaaacc aaccgattgc 1320

ctttattttg cttccacatt ttcccaataa atacttgcct gtgactaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaa 1396

<210> 30

<211> 316
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 30

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
35 40 45

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
50 55 60

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
65 70 75 80

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
100 105 110

Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
115 120 125

His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
130 135 140

Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
165 170 175

Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
180 185 190

Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser
195 200 205

Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Val Ile Val Ala Val Val Ile Ala
210 215 220

Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys
225 230 235 240

Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala
245 250 255

Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg Gln
260 265 270

Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met
275 280 285

Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 31
<211> 1497

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 31
tgtgactgct gtgctctggg cgccagctcg ctccagggag tgatgggaat cctgtcattc 60

ttacctgtcc ttgccactga gagtgactgg gctgactgca agtcccccca gccttggggt 120

catatgcttc tgtggacagc tgtgctattc ctggctcctg ttgctgggac acctgcagct 180

cccccaaagg ctgtgctgaa actcgagccc cagtggatca acgtgctcca ggaggactct 240

gtgactctga catgccgggg gactcacagc cctgagagcg actccattca gtggttccac 300

aatgggaatc tcattcccac ccacacgcag cccagctaca ggttcaaggc caacaacaat 360

gacagcgggg agtacacgtg ccagactggc cagaccagcc tcagcgaccc tgtgcatctg 420

actgtgcttt ctgagtggct ggtgctccag acccctcacc tggagttcca ggagggagaa 480

accatcgtgc tgaggtgcca cagctggaag gacaagcctc tggtcaaggt cacattcttc 540

cagaatggaa aatccaagaa attttcccgt tcggatccca acttctccat cccacaagca 600

aaccacagtc acagtggtga ttaccactgc acaggaaaca taggctacac gctgtactca 660

tccaagcctg tgaccatcac tgtccaagct cccagctctt caccgatggg gatcattgtg 720

gctgtggtca ctgggattgc tgtagcggcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac 780

tgcaggaaaa agcggatttc agccaatccc actaatcctg atgaggctga caaagttggg 840

gctgagaaca caatcaccta ttcacttctc atgcacccgg atgctctgga agagcctgat 900

gaccagaacc gtatttagtc tccattgtct tgcattggga tttgagaaga aaatcagaga 960

gggaagatct ggtatttcct ggcctaaatt ccccttgggg aggacaggga gatgctgcag 1020

ttccaaaaga gaaggtttct tccagagtca tctacctgag tcctgaagct ccctgtcctg 1080

aaagccacag acaatatggt cccaaataac cgactgcacc ttctgtgctt cagctcttct 1140

tgacatcaag gctcttccgt tccacatcca cacagccaat ccaattaatc aaaccactgt 1200

tattaacaga taatagcaac ttgggaaatg cttatgttac aggttacgtg agaacaatca 1260

tgtaaatcta tatgatttca gaaatgttaa aatagactaa cctctaccag cacattaaaa 1320

gtgattgttt ctgggtgata aaattattga tgatttttat tttctttatt tttctataaa 1380

gatcatatat tacttttata ataaaacatt ataaaaacaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1497

<210> 32
<211> 291
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 32

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro
245 250 255

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr
260 265 270

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
275 280 285

Asn Arg Ile
290

<210> 33
<211> 2137
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 33
cttgtccact ccagtgtggc atcatgtggc agctgctcct cccaactgct ctgctacttc 60

tagtttcagc tggcatgcgg actgaagatc tcccaaaggc tgtggtgttc ctggagcctc 120

aatggtacag ggtgctcgag aaggacagtg tgactctgaa gtgccaggga gcctactccc 180

ctgaggacaa ttccacacag tggtttcaca atgagagcct catctcaagc caggcctcga 240

gctacttcat tgacgctgcc acagttgacg acagtggaga gtacaggtgc cagacaaacc 300

tctccaccct cagtgacccg gtgcagctag aagtccatat cggctggctg ttgctccagg 360

cccctcggtg ggtgttcaag gaggaagacc ctattcacct gaggtgtcac agctggaaga 420

acactgctct gcataaggtc acatatttac agaatggcaa aggcaggaag tattttcatc 480

ataattctga cttctacatt ccaaaagcca cactcaaaga cagcggctcc tacttctgca 540

gggggcttgt tgggagtaaa aatgtgtctt cagagactgt gaacatcacc atcactcaag 600

gtttgtcagt gtcaaccatc tcatcattct ttccacctgg gtaccaagtc tctttctgct 660

tggtgatggt actccttttt gcagtggaca caggactata tttctctgtg aagacaaaca 720

ttcgaagctc aacaagagac tggaaggacc ataaatttaa atggagaaag gaccctcaag 780

acaaatgacc cccatcccat gggggtaata agagcagtag cagcagcatc tctgaacatt 840

tctctggatt tgcaacccca tcatcctcag gcctctctac aagcagcagg aaacatagaa 900

ctcagagcca gatcccttat ccaactctcg acttttcctt ggtctccagt ggaagggaaa 960

agcccatgat cttcaagcag ggaagcccca gtgagtagct gcattcctag aaattgaagt 1020

ttcagagcta cacaaacact ttttctgtcc caaccgttcc ctcacagcaa agcaacaata 1080

caggctaggg atggtaatcc tttaaacata caaaaattgc tcgtgttata aattacccag 1140

tttagagggg aaaaaaaaac aattattcct aaataaatgg ataagtagaa ttaatggttg 1200

aggcaggacc atacagagtg tgggaactgc tggggatcta gggaattcag tgggaccaat 1260

gaaagcatgg ctgagaaata gcaggtagtc caggatagtc taagggaggt gttcccatct 1320

gagcccagag ataagggtgt cttcctagaa cattagccgt agtggaatta acaggaaatc 1380

atgagggtga cgtagaattg agtcttccag gggactctat cagaactgga ccatctccaa 1440

gtatataacg atgagtcctc ttaatgctag gagtagaaaa tggtcctagg aaggggactg 1500

aggattgcgg tgggggtgg ggtggaaaag aaagtacaga acaaaccctg tgtcactgtc 1560

ccaagttgct aagtgaacag aactatctca gcatcagaat gagaaagcct gagaagaaag 1620

aaccaaccac aagcacacag gaaggaaagc gcaggaggtg aaaatgcttt cttggccagg 1680

gtagtaagaa ttagaggtta atgcagggac tgtaaaacca ccttttctgc ttcaatatct 1740

aattcctgtg tagctttgtt cattgcattt attaaacaaa tgttgtataa ccaatactaa 1800

atgtactact gagcttcgct gagttaagtt atgaaacttt caaatccttc atcatgtcag 1860

ttccaatgag gtggggatgg agaagacaat tgttgcttat gaaagaaagc tttagctgtc 1920

tctgttttgt aagctttaag cgcaacattt cttggttcca ataaagcatt ttacaagatc 1980

ttgcatgcta ctcttagata gaagatggga aaaccatggt aataaaatat gaatgataaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2137

<210> 34
<211> 254
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 34

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

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

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

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
245 250

<210> 35
<211> 820
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 35
cactccagtg tggcatcatg tggcagctgc tcctcccaac tgctctgcta cttctagttt 60

cagctggcat gcggactgaa gatctcccaa aggctgtggt gttcctggag cctcaatggt 120

acagcgtgct tgagaaggac agtgtgactc tgaagtgcca gggagcctac tcccctgagg 180

acaattccac acagtggttt cacaatgaga gcctcatctc aagccaggcc tcgagctact 240

tcattgacgc tgccacagtc aacgacagtg gagagtacag gtgccagaca aacctctcca 300

ccctcagtga cccggtgcag ctagaagtcc atatcggctg gctgttgctc caggcccctc 360

ggtgggtgtt caaggaggaa gaccctattc acctgaggtg tcacagctgg aagaacactg 420

ctctgcataa ggtcacatat ttacagaatg gcaaagacag gaagtatttt catcataatt 480

ctgacttcca cattccaaaa gccacactca aagatagcgg ctcctacttc tgcaggggggc 540

ttgttgggag taaaaatgtg tcttcagaga ctgtgaacat caccatcact caaggtttgg 600

cagtgtcaac catctcatca ttctctccac ctgggtacca agtctctttc tgcttggtga 660

tggtactcct ttttgcagtg gacacaggac tatatttctc tgtgaagaca aacatttgaa 720

gctcaacaag agactggaag gaccataaac ttaaatggag aaaggaccct caagacaaat 780

gacccccatc ccatgggagt aataagagca gtggcagcag 820

<210> 36
<211> 233
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 36

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

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

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

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Ser Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile
225 230

<210> 37
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 37

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 38
<211> 326
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 38

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160
```

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 39
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 39

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
```

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 40
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 40

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 41

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn
85 90 95

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

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 43
<211> 112
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 43

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

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 44
<211> 328
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 44

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 45
<211> 338
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 45

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
20 25 30

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
35 40 45

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
65 70 75 80

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
85 90 95

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
115 120 125

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
130 135 140

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
145 150 155 160

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
165 170 175

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
180 185 190

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
195 200 205

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
210 215 220

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
225 230 235 240

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
325 330 335

His His

<210> 46
<211> 336
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 46

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

325 330 335

<210> 47
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 47

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn
85 90 95

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
435 440 445

His His
450

<210> 48
<211> 222
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 48

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

145 150 155 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 49
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 50
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 50

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

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 51
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Ala Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 53
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 53

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 54
<211> 448
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 54

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

385 390 395 400

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu His His His His His His His His
435 440 445

<210> 55
<211> 455
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Leu Asp
435 440 445

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 56
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 56

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 57
<211> 336
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 57

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
325 330 335

<210> 58
<211> 338
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 58

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
20 25 30

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
35 40 45

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
65 70 75 80

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
85 90 95

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
115 120 125

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
130 135 140

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
145 150 155 160

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

165 170 175

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
180 185 190

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
195 200 205

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
210 215 220

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
225 230 235 240

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
325 330 335

His His

<210> 59
<211> 230
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 59

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
225 230

<210> 60
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 60

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 61
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 61

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 62
<211> 325
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 62

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 63

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 64
<211> 122
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 64

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 65
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 65

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

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

<210> 66
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 66

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

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

<210> 67
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 67

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

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

<210> 68
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 68

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 69
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 69

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 70
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 70

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 Ala

20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 71
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 71

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 72
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 72

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 Ala
20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 73
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 73

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 74
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 74

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 75
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 75

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 76
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 76

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 77
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 77

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 78
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 78

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 79
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 79

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Tyr Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 80
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 80

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

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

<210> 81
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 81

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 82
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 82

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 83

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 84
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 84

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 85

<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 85

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 86
<211> 122
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 86

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 87
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 87

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 88
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 88

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 89
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 89

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 90

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 91
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 91

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 92
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 92

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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 93
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 93

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 94
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 94

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 95
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 95

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 96
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 96

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 97
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 97

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 98
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 98

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 99
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 99

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 100
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 100

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 101
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 101

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 102
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 102

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

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

<210> 103
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 103

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 104
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 104

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 106
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 106

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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 107

<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 107

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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 108
<211> 122
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 108

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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 109
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 109

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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 110
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 110

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 111
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 111

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 112
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 112

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 113
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 113

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 114
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 114

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 Ala

20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 115
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 115

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 116
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 116

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 Ala
20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 117
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 117

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 118
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 118

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 119
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 119

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 120
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 120

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 121
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 121

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 122
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 122

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 123
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 123

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 124
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

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

<210> 125
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 125

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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 126
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 126

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 127
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 127

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 128
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 128

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 129

<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 129

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 130
<211> 122
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 131
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 131

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 132
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 132

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 133
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 133

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 134
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 134

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 135
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 136
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 136

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 Ala

20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 137
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 137

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 138
<211> 124
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 138

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 Ala
20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ala Glu Met Val Arg Asp Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 128
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 139

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ala Glu Met Val Arg Asp Ser
100 105 110

Tyr Gly Val Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 140
<211> 128
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 140

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Val Arg Arg Arg Leu Ser Ser
100 105 110

Tyr Gly Val Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 141
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 141

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 142
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 142

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 143
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 143

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 144
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 144

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 145
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 145

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 Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 146
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 146

Gln 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 Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

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

<210> 147
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 147

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Ala Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 148
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 148

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 149
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 149

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Ser Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 150
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 150

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Phe Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 151

<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 151

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gly Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 152
<211> 122
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 152

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Leu Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 153
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 153

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Pro Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 154
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 154

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gln Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 155
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 155

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 156
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 156

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Val Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 157
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 157

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Phe Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 158
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 158

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 Ala

20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gly Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 159
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 159

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Ile Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 160
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 160

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 Ala
20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Leu Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 161
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 161

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Pro Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 162
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 162

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gln Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 163
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 163

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Thr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 164
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 164

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 165
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 165

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

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

<210> 166
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 166

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 167
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 167

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gln Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 168
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

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

<210> 169
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 169

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 170
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 170

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 171
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 171

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Glu Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 172
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 172

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 173

<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 173

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 174
<211> 115
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 174

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 175
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 175

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Asp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 176
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 176

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Glu Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 178
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 178

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 179
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 179

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 180
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 180

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 Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 181
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 181

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 182
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 182

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 183
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 183

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 184
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 185
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 185

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 186

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 Glu Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 187
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 187

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 Glu Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 188

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 189
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 189

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 190

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 191
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 191

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 192
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 192

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 193
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 193

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 194
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 194

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 195

<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 195

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 196
<211> 115
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 196

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 197

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 198
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 198

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 199

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 200
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 200

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 203

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 204

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 205

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu 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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 206

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 208

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 209
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 210
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 211
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 211

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 212
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 213
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 214
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 215
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 215

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 216

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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 217
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 217

Asp 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 Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 218
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 218

Asp 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 Ile Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 219
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 219

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 220
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 220

Asp 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 Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 221
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 221

Asp 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 Val Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 222
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 222

Asp 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 Pro Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 223
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 223

Asp 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 Pro Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 224
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 224

Asp 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 Phe Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 225
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 225

Asp 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 Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 226

Asp 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 Met Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 227
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 227

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 228
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 228

Asp 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 Val Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 229
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 229

Asp 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 Val Arg Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 230
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 230

Asp 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 Val His Phe
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 231

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 231

Asp 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 Val His His
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 232
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 232

Asp 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 Val His Leu
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 233
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 233

Asp 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 Val His Met
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 234
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 234

Asp 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 Val His Asn
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 235
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 235

Asp 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 Val His Pro
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 236

Asp 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 Val His Gln
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

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

<210> 237
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 237

Asp 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 Val His Val
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 238
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 238

Asp 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 Val His Trp
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 239
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 239

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 240

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 241
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 241

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Phe Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 242
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 242

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 243
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 243

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 244
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 244

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Met Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 245
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 245

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 246
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 246

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 247
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 247

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 248
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 248

Asp 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 Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 249
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 249

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 250
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 250

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 251
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 251

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 252
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 252

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 253

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 253

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Phe 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 254
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 254

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser His 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 255
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 255

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Ile 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 256
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 256

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Met 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 257
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 257

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 258
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 258

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Trp 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

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

<210> 259
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 259

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 260

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Gly 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 261
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 261

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ile 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 262
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 262

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Lys 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 263
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 263

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 264

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Met 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 265
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 265

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asn 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 266
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 266

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Pro 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 267
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 267

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 268
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 268

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 269
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 269

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Tyr 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 270
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 270

Asp 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 Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 271
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 271

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Gly 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 272
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 272

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe His 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 273
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 273

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 274

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Leu 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 275

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 275

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Met 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 276
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 276

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 277
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 277

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Gln 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 278
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 278

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 279
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 279

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 280
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 280

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp 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 Gly Gln Gly

85 90 95

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

<210> 281
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 281

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

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

<210> 282
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 282

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Gly
85 90 95

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

<210> 283
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 283

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 284
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 284

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
85 90 95

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

<210> 285
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 285

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

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

<210> 286
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 286

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Asn Gln Gly
85 90 95

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

<210> 287
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 287

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 288
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 288

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 289
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 289

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 290
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 290

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser
85 90 95

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

<210> 291
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 291

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr
85 90 95

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

<210> 292
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 292

Asp 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 Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 293
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 293

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 294
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 294

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 295
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 295

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 296
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 296

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 297

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 297

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 298

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 299
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 299

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 300
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 300

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 301
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 301

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 302
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 302

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly

85 90 95

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

<210> 303
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 303

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 304
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 304

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 305
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 305

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 306
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 306

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 307
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 307

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 308
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 308

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 309
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 309

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 310
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 310

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 311
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 311

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 312
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 312

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 313
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 313

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 314
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 314

Asp 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 Pro Leu Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 315
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 315

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 316
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 316

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 317
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 317

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 318
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 318

Asp 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 Pro Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 319

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 319

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 320
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 320

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 321
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 321

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 322

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
85 90 95

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

<210> 323
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 323

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

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

<210> 324
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 324

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly

85 90 95

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

<210> 325
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 325

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Ser
85 90 95

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

<210> 326
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 326

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Thr
85 90 95

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

<210> 327
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 327

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 328
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 328

Asp 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 Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 329
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 329

Asp 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 Glu Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 330
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 330

Asp 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 Glu Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 331
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 331

Asp 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 Glu Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 332
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 332

Asp 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 Glu Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 333
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 333

Asp 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 Glu Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 334
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 334

Asp 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 Glu Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 335
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 335

Asp 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 Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 336
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 336

Asp 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 Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 337
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 337

Asp 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 Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp 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 Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 338
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 338

Asp 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 Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 339
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 339

Asp 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 Glu Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 340
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 340

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly
85 90 95

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

<210> 341

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 341

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
85 90 95

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

<210> 342
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 342

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 343
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 343

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly
85 90 95

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

<210> 344
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 344

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
85 90 95

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

<210> 345
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 345

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 346
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 346

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly

85 90 95

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

<210> 347
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 347

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 348
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 348

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 349
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 349

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

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

<210> 350
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 350

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

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

<210> 351
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 351

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

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

<210> 352
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 352

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

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

<210> 353
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 353

Asp 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 Pro Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

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

<210> 354
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 354

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 355
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 355

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

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

<210> 356
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 356

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 357
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 357

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 358
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 358

Asp 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 Pro Pro Val His Ser

20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 359
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 359

Asp 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 Pro Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 360
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 360

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 361
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 361

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 362
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 362

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 363

<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 363

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 364
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 364

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 365
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 365

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 366
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 366

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 367
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 367

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 368
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 368

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly

85 90 95

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

<210> 369
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 369

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 370
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 370

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 371
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 371

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 372
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 372

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 373
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 373

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 374
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 374

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 375
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 375

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 376
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 376

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 377
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 377

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 378
<211> 112
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 378

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 379
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 379

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 380
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 380

Asp 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 Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

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

<210> 381
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 381

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 382
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 383
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 383

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 384
<211> 440
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 384

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 385
<211> 440
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 385

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 386
<211> 440
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 386

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 387
<211> 440
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 387

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 388
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 388

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

450 455

<210> 389
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 389

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 390
<211> 447
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 390

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 391
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 391

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 392
<211> 458
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 392

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 Ala
20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 393
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 393

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 394
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 394

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 395

<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 395

```
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 Ala
            20                  25                  30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
    130                 135                 140
```

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 396
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 397
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 397

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 398
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 398

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 399
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 399

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 400
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 400

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 Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 401
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 401

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 402
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 402

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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
435 440 445

<210> 403
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 403

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn
85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
435 440 445

His His
450

<210> 404
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 404

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
435 440 445

His His
450

<210> 405
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 405

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145 150 155 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 406
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 406

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145 150 155 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 407
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 407

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
    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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 408
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 408

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 409
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 409

```
Asp 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 Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 410
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 410

Asp 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 Pro Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 411
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 411

```
Asp 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 Pro Pro Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 412
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 412

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 413
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 413

```
Asp 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 Pro Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg 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 Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 414
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 414

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 415
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 415

```
Asp 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 Pro Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp 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 Tyr Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 416
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 416

Asp 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 Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 417
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 417

```
Asp 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 Pro Pro Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 418
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 418

Asp 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 Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 419
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 419

```
Asp 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 Pro Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 420
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 420

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 421
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 421

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 422
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 422

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 423
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 423

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Arg Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 424
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 424

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 425
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 425

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 426
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 426

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 427
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 427

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Leu Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 428
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 428

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 429

<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 429

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 430
<211> 122
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 430

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 431
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 431

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 432

Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 433
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 433

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 Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 434
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 434

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 435
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 435

Asp 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys 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 Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 436
<211> 20
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 436
tatcagagct tggttgacgg 20

<210> 437
<211> 32
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 437
actcgttgtg gcttagaagc agtaacaata cc 32

<210> 438
<211> 30
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 438
actgtaatcc tagtacttag gaggctgagg 30

<210> 4439
<211> 26
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 439
aatccatctt gttcaatggc cgatcc 26

<210> 440
<211> 30
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 440
tagcagcctt cagatgaaga ggtaggactc 30

<210> 441
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 441
ttgatgtgcc acctcactgc tgcactgg 28

<210> 442
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 442
aactgacaat gggacatcag ctga 24

<210> 443
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 443
atgggactgt tactttacta agat 24

<210> 444
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 444
aagaaatggg tggtattaca cagacacc 28

<210> 445
<211> 31
<212> DNA

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 445
tgggccagcg ggaggcagtg ttctccagag g 31

<210> 446
<211> 29
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 446
tagttcggtg acctggcttt atctactgg 29

<210> 447
<211> 31
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 447
atggctgctt ctagaagcca ccagtctcag g 31

<210> 448
<211> 26
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 448
tgctccacgc ttttgccgga ggacag 26

<210> 449
<211> 25
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 449
taggaggaga acacctggac tactc 25

<210> 450
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 450
agcattctga gaggatgcgg tggaacac 28

<210> 451
<211> 29
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 451
tgctcggagg gctggatctg ggtccacag 29

<210> 452
<211> 29
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 452
tcatcctgtg gcttgcctct atttgttgc 29

<210> 453
<211> 29
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 453
ttgctatggc actttgagaa acctccatc 29

<210> 454
<211> 26
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 454
aatacttcta ctggagaagc aaagag 26

<210> 455
<211> 27
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 455
tagttgcatt tagaggactt attatgc 27

<210> 456
<211> 5
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 456

Asp Tyr Glu Met His
1 5

<210> 457
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 457

Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 458
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 458

Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr
1 5

<210> 459

<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 459

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 460

Asp Gly Pro Thr Pro Asp
1 5

<210> 461
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 461

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr
1 5

<210> 462
<211> 6
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 462

Thr Asp Tyr Glu Met His
1 5

<210> 463
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 463

Trp Ile Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala
1 5 10

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 464

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 465
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 465

Asn Ala Trp Met His
1 5

<210> 466
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 466

Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 467
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 467

Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile
1 5 10

<210> 468
<211> 7
<212> PRT

<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 468

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
1 5

<210> 469
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 469

Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala
1 5

<210> 470
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 470

Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile
1 5 10

<210> 471
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 471

Ser Asn Ala Trp Met His
1 5

<210> 472
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 472

Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 473
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 473

Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp
1 5 10

<210> 474
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 474

Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 475
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 475

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 476

Gly Gln Gly Thr Gln Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 477
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 477

Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr
1 5

<210> 478
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

<400> 478

Leu Leu Ile Tyr Lys Val
1 5

<210> 479
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人造產生的序列

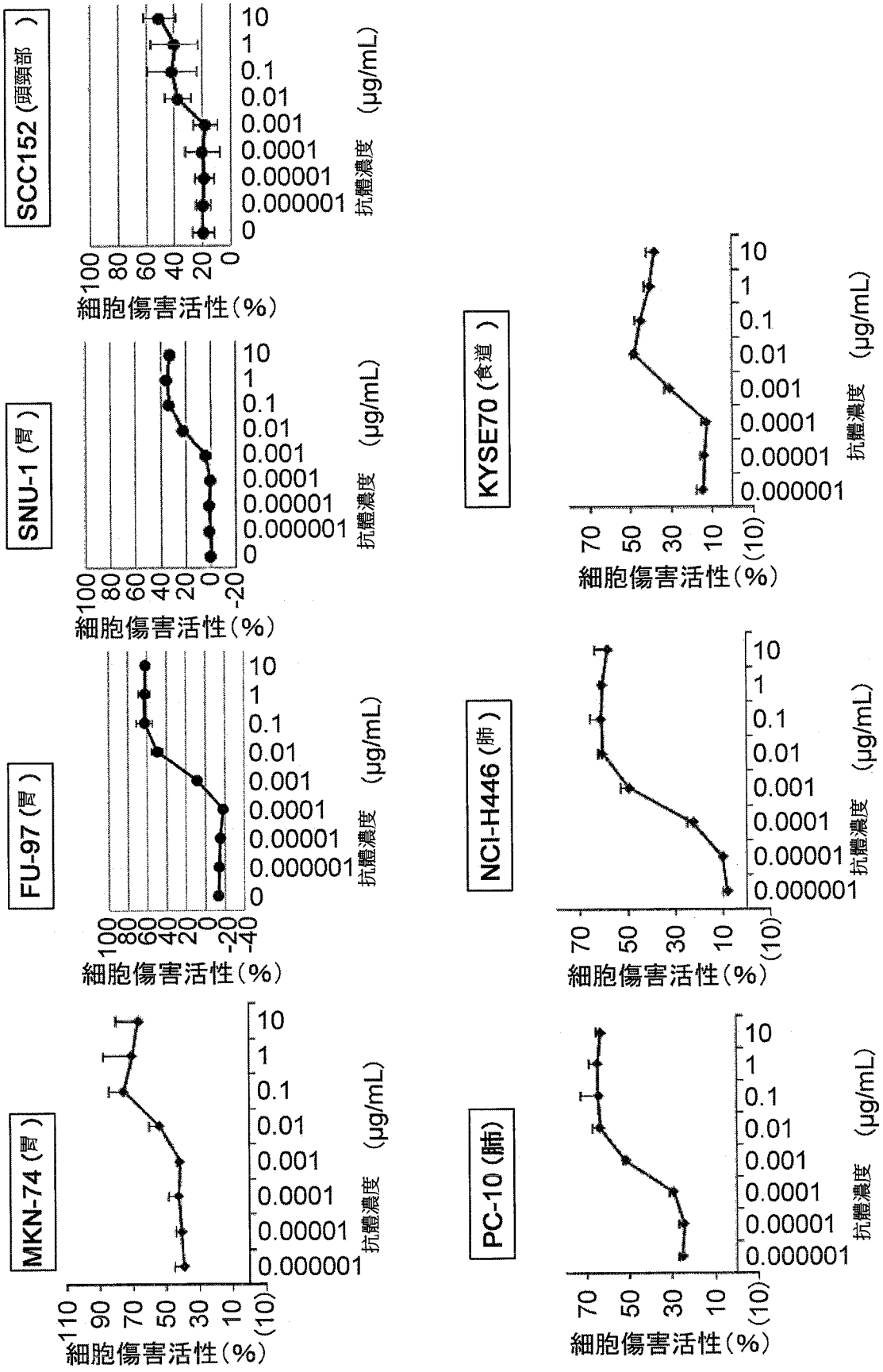
<400> 479

Gly Gln Gly Thr Gln Val Pro Tyr
1 5

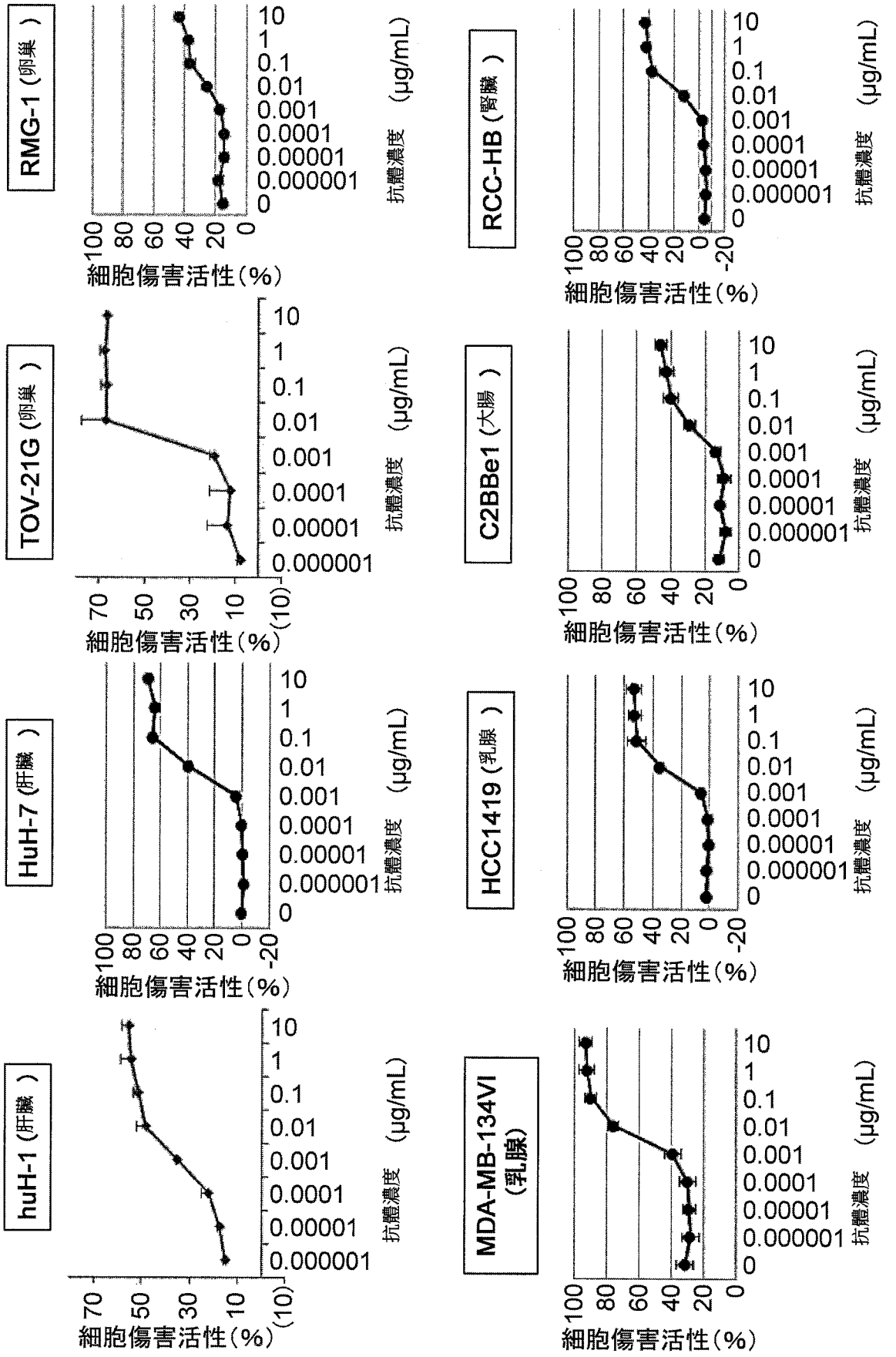
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種如本案說明書所述的發明。

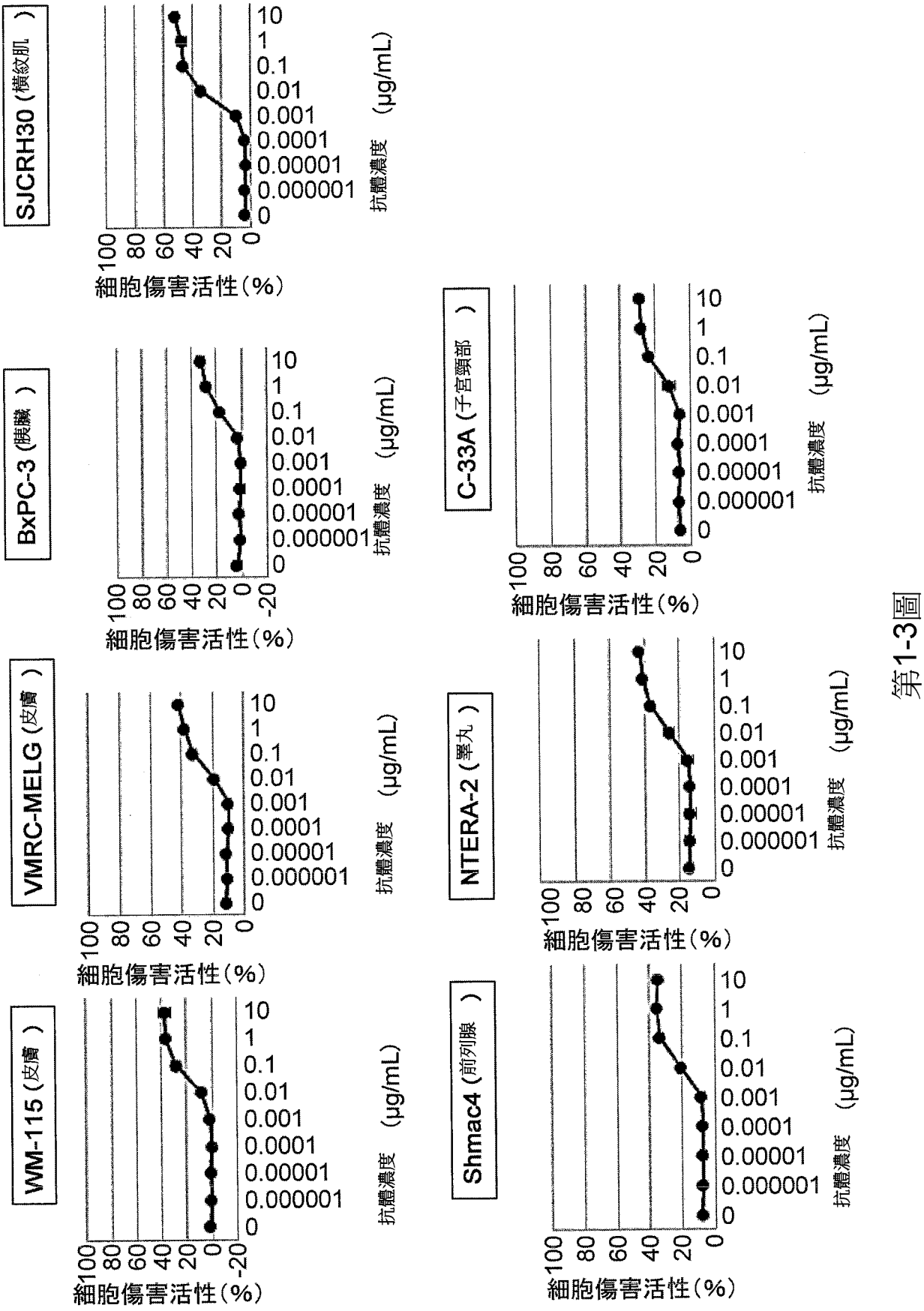
【發明圖式】


SCC152 (頭頸部)
SNU-1 (胃)
FU-97 (胃)
MKN-74 (胃)
KYSE70 (食道)
NCI-H446 (肺)
PC-10 (肺)
細胞傷害活性(%)
抗體濃度 (μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0.000001
0

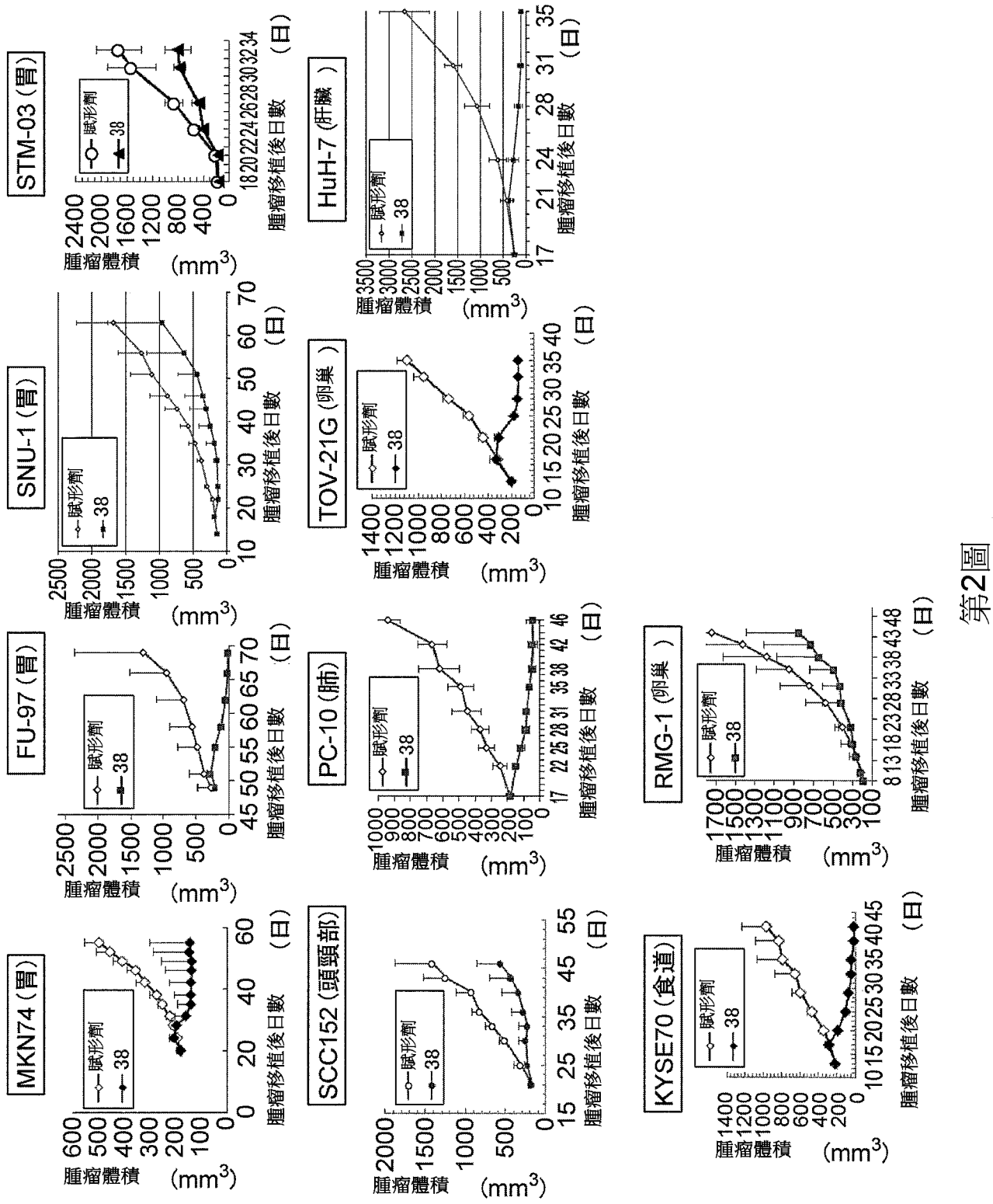
第1-1圖


RMG-1 (卵巢)
TOV-21G (卵巢)
HuH-7 (肝臟)
huH-1 (肝臟)
RCC-HB (腎臟)
C2BBe1 (大腸)
HCC1419 (乳腺)
MDA-MB-134VI (乳腺)
細胞傷害活性(%)
抗體濃度 (μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0.000001
0

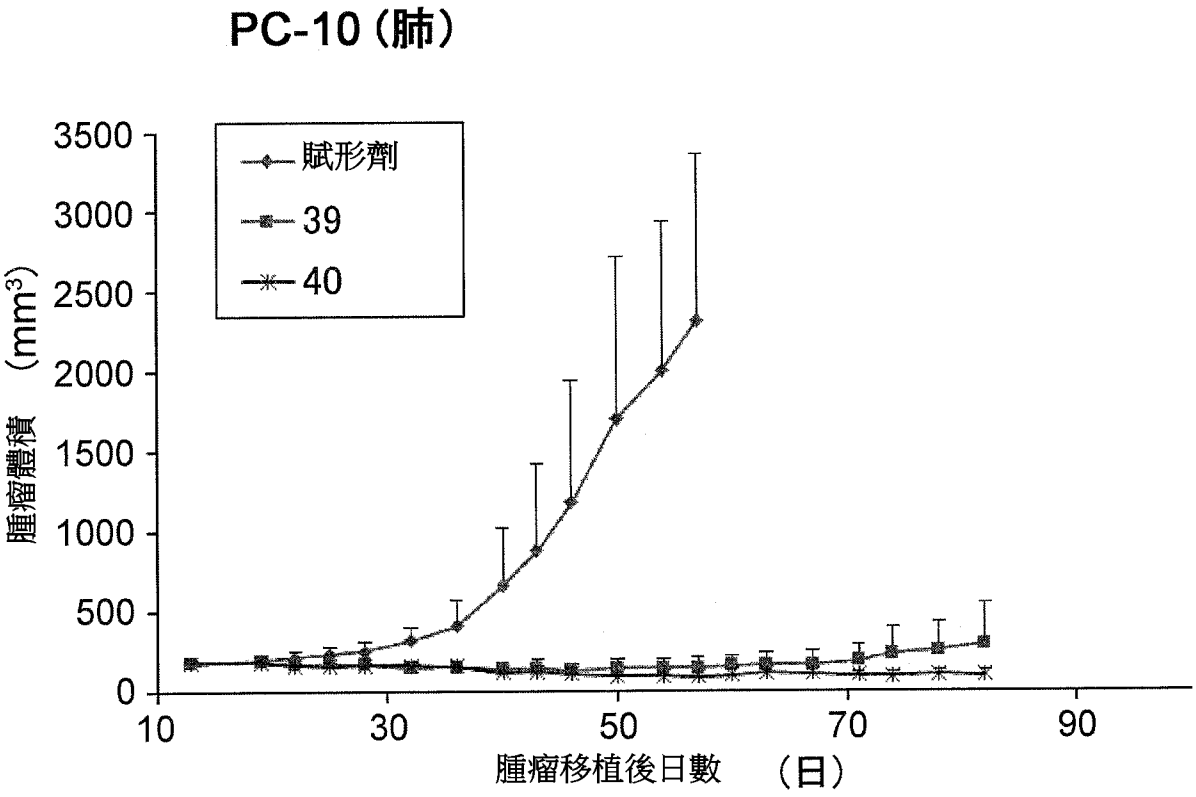
第1-2圖


SJCRH30 (橫紋肌)
BxPC-3 (胰臟)
C-33A (子宮頸部)
VMRC-MELG (皮膚)
NTERA-2 (睪丸)
WM-115 (皮膚)
Shmac4 (前列腺)
細胞傷害活性(%)
抗體濃度 (μg/mL)
100
80
60
40
20
0
-20
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0.000001
0

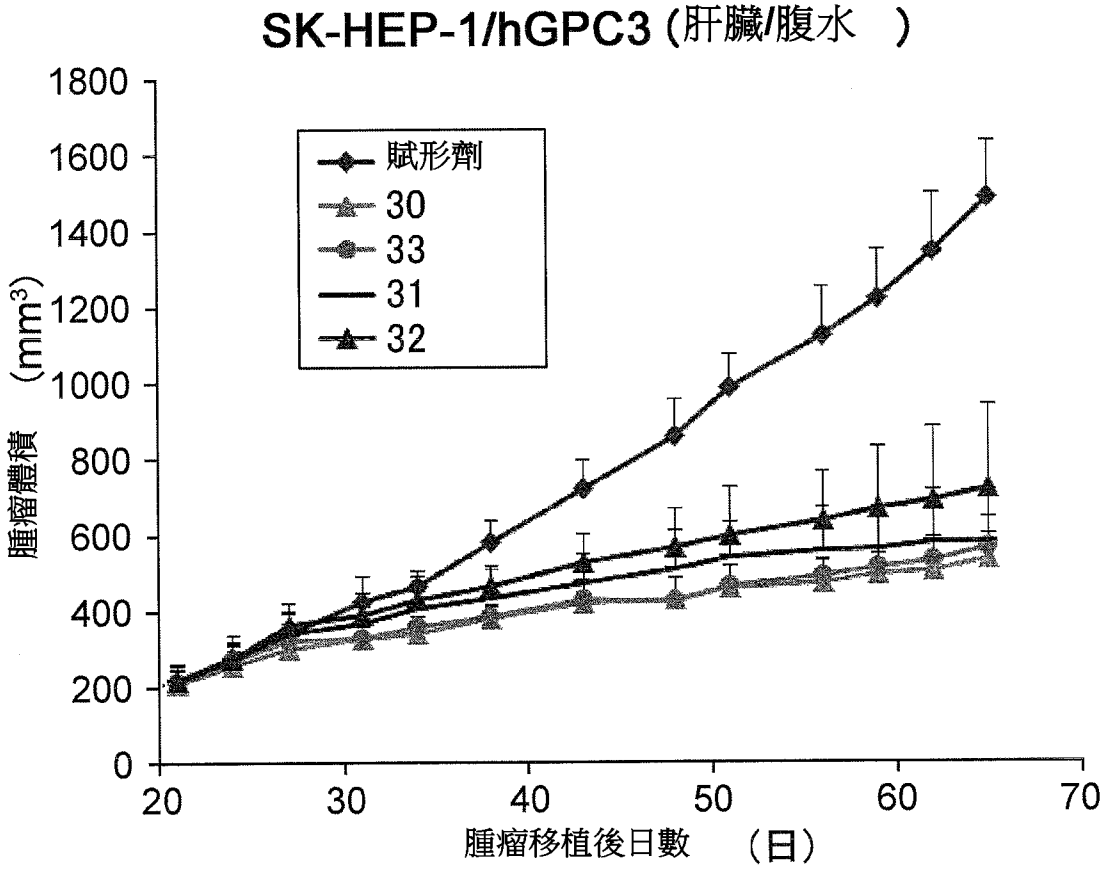
第1-3圖


STM-03 (胃)
SNU-1 (胃)
HuH-7 (肝臟)
FU-97 (胃)
TOV-21G (卵巢)
PC-10 (肺)
MKN74 (胃)
SCC152 (頭頸部)
RMG-1 (卵巢)
KYSE70 (食道)
賦形劑
38
腫瘤體積
(mm3)
腫瘤移植後日數
(日)

第2圖

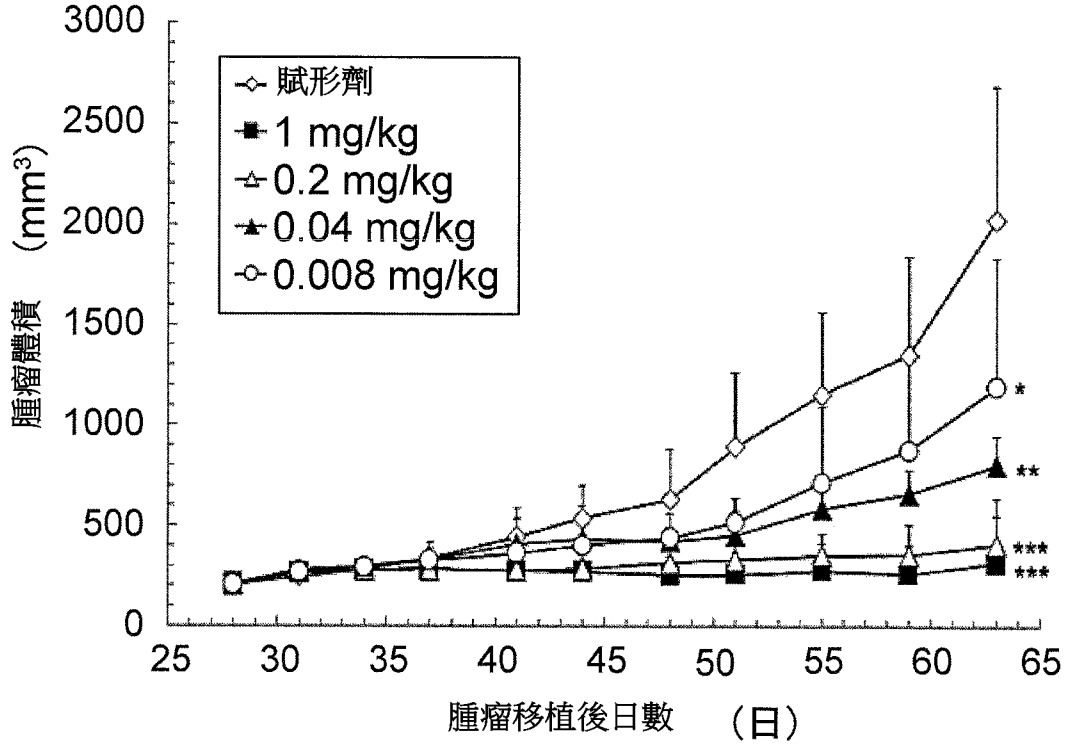

PC-10 (肺)
賦形劑
39
40
腫瘤體積 (mm3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
30
50
70
90
腫瘤移植後日數 (日)

第3圖


SK-HEP-1/hGPC3 (肝臟/腹水)
賦形劑
30
33
31
32
腫瘤體積 (mm3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
20
30
40
50
60
70
腫瘤移植後日數 (日)

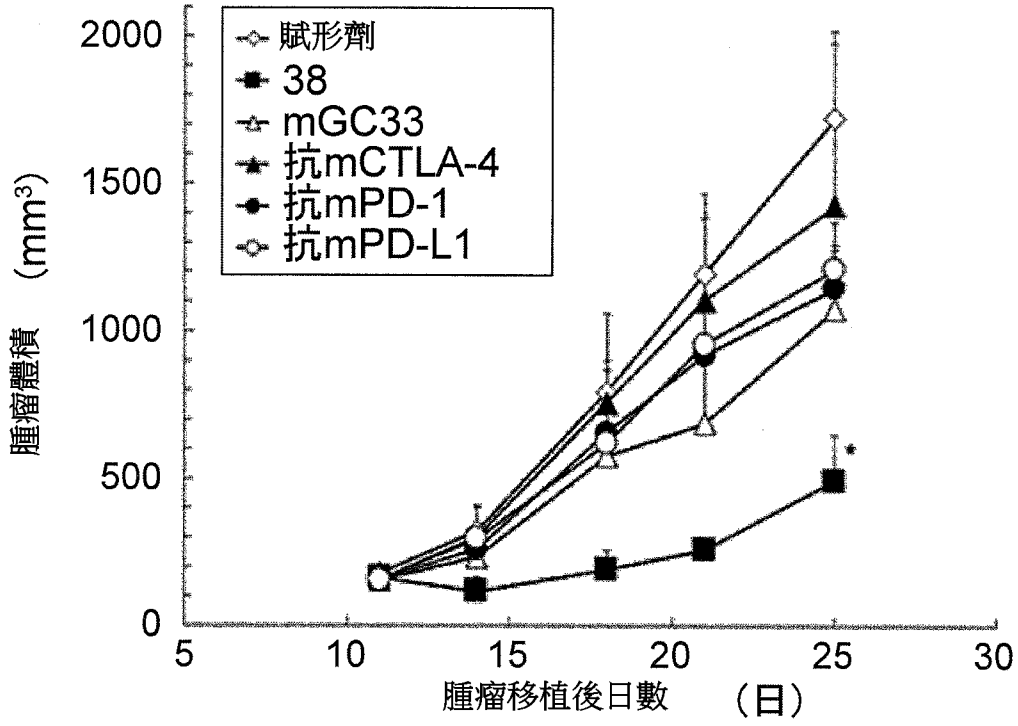
第4圖

PC-10（肺）

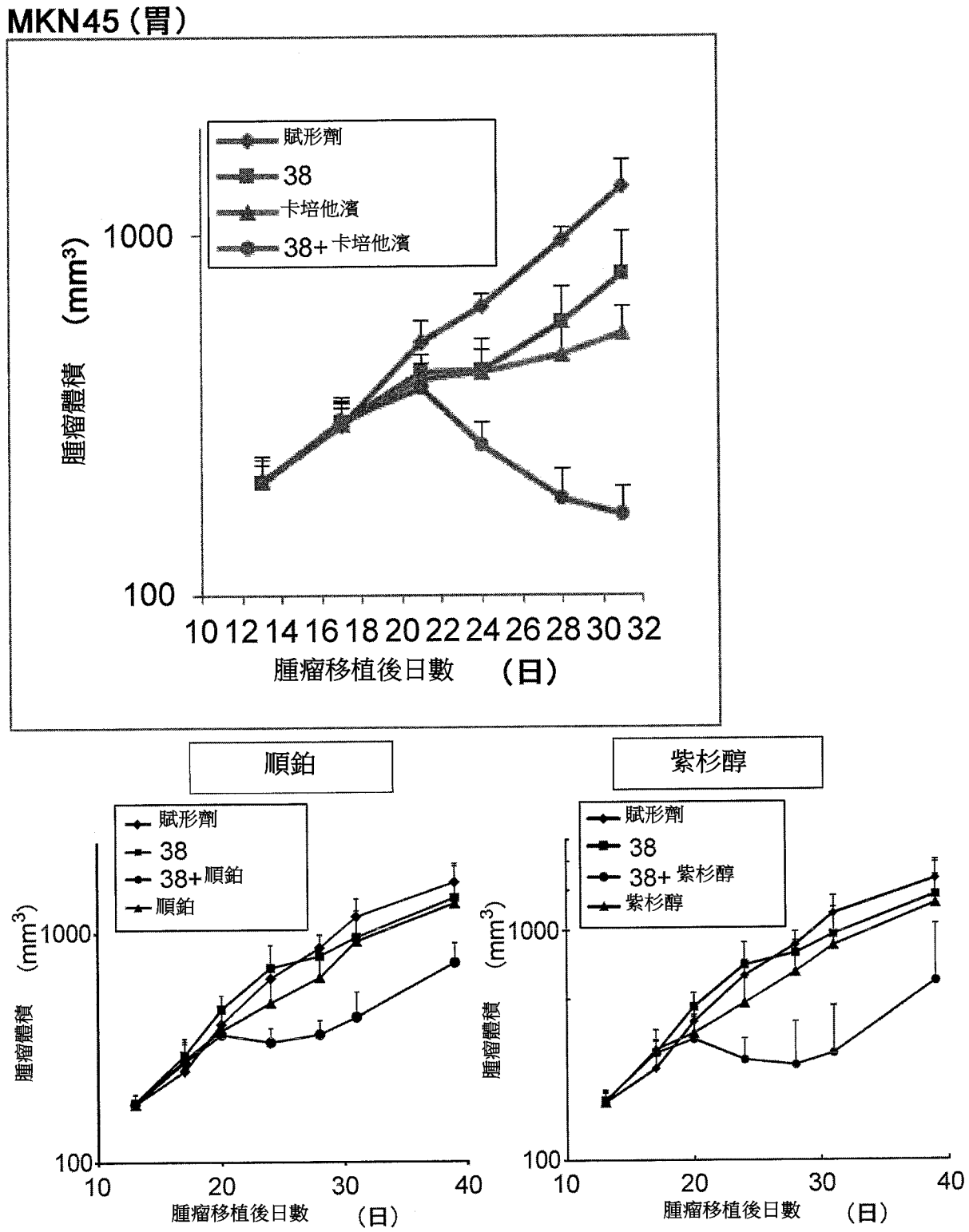


第5圖

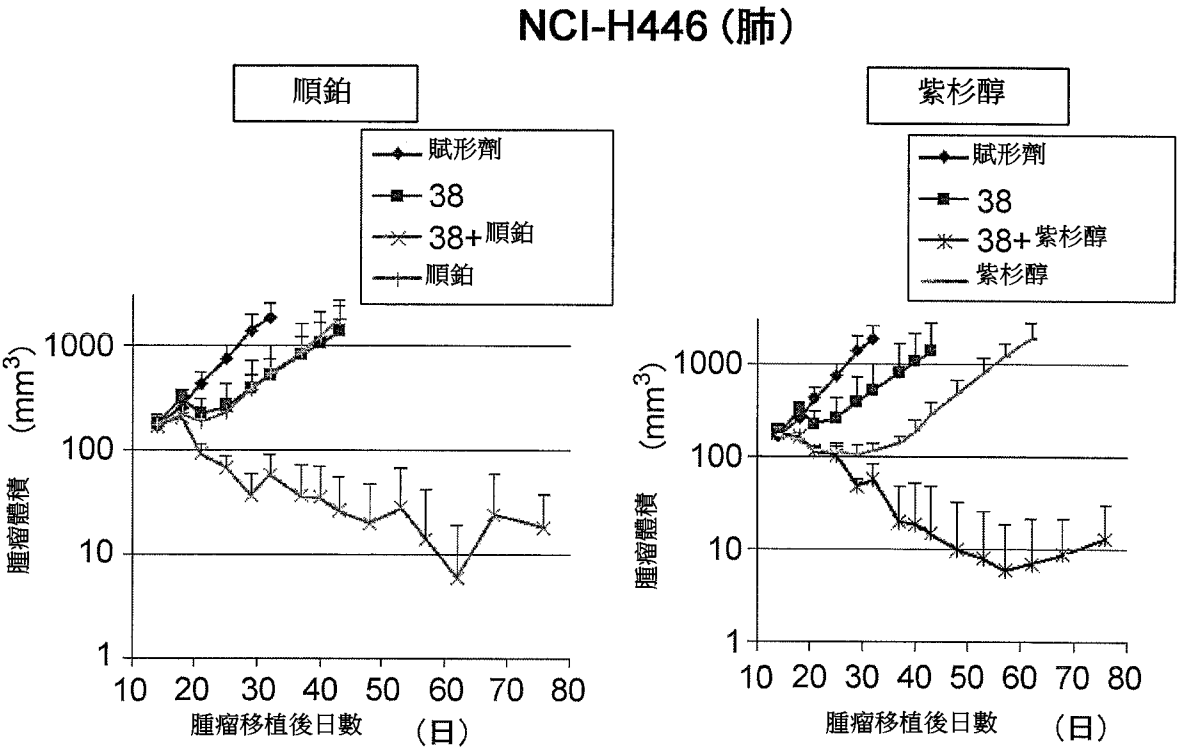
LLC1/hGPC3（小鼠肺 ）



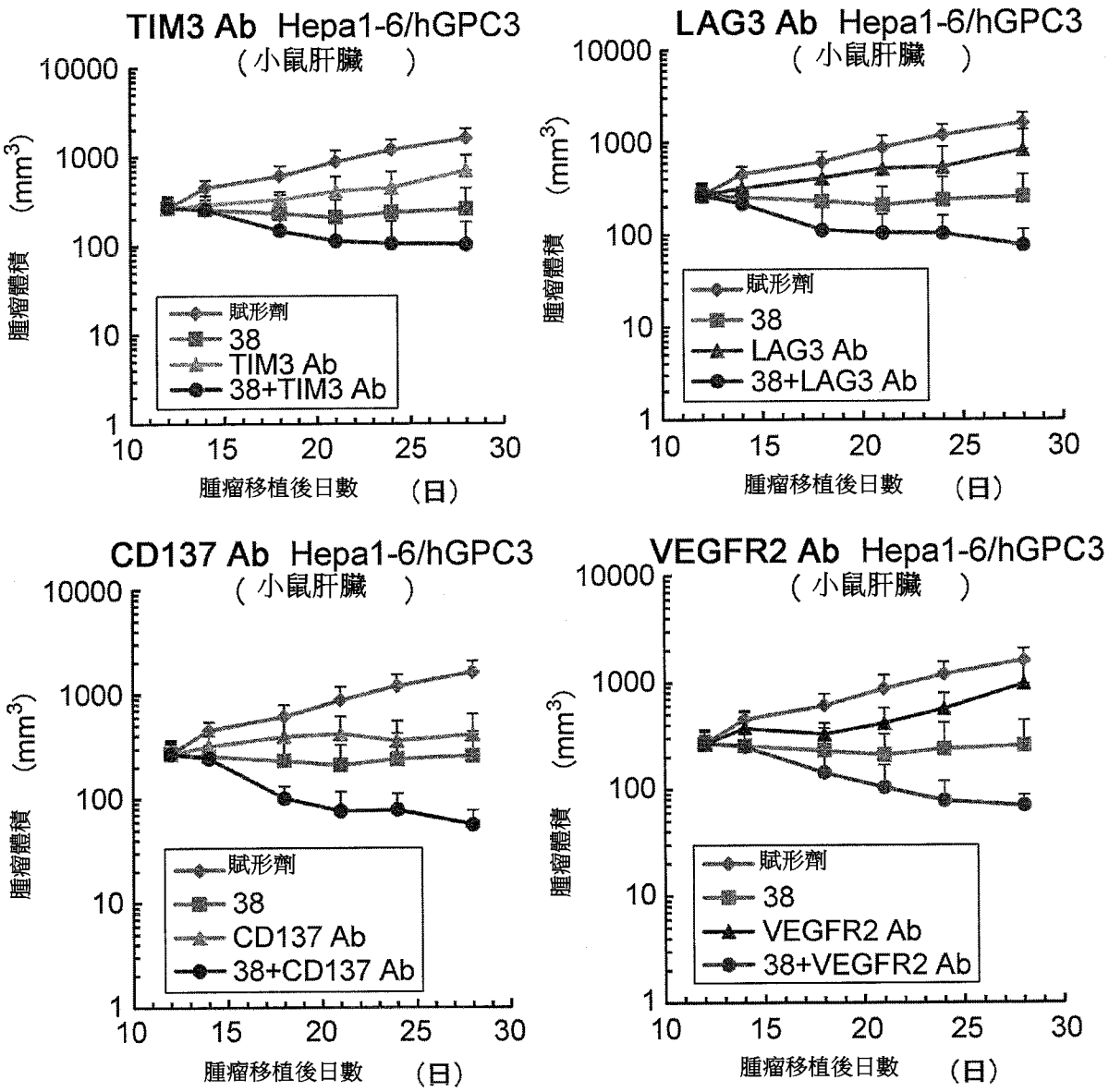
第6圖


MKN45（胃）
賦形劑
38
卡培他濱
38+卡培他濱
腫瘤體積 (mm3)
1000
100
10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32
腫瘤移植後日數 （日）
順鉑
賦形劑
38
38+順鉑
順鉑
腫瘤體積 (mm3)
1000
100
10 20 30 40
腫瘤移植後日數 （日）
紫杉醇
賦形劑
38
38+紫杉醇
紫杉醇
腫瘤體積 (mm3)
1000
100
10 20 30 40
腫瘤移植後日數 （日）

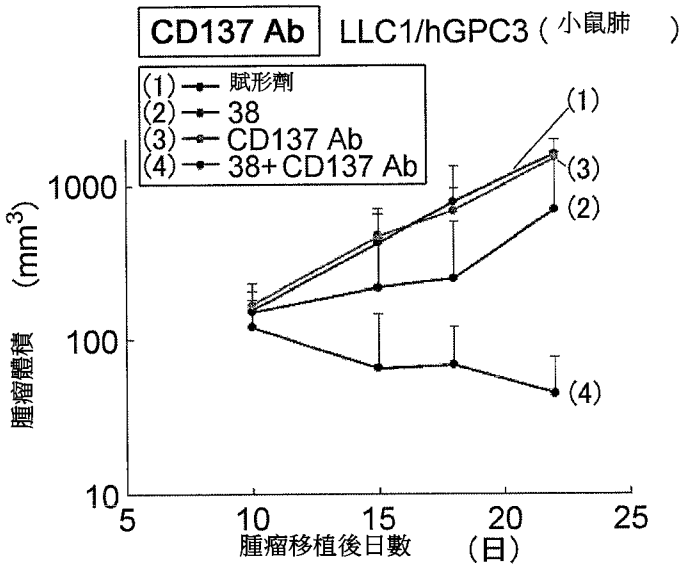
第7圖


NCI-H446（肺）
順鉑
賦形劑
38
38+順鉑
順鉑
腫瘤體積 (mm3)
1000
100
10
1
10 20 30 40 50 60 70 80
腫瘤移植後日數 (日)
紫杉醇
賦形劑
38
38+紫杉醇
紫杉醇
腫瘤體積 (mm3)
1000
100
10
1
10 20 30 40 50 60 70 80
腫瘤移植後日數 (日)

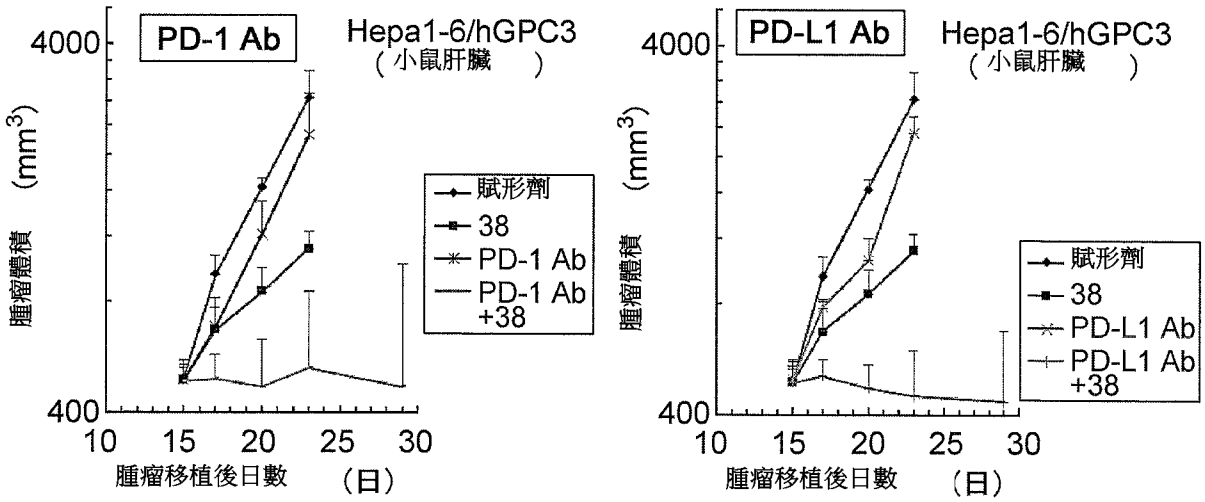
第8圖


TIM3 Ab Hepa1-6/hGPC3
（小鼠肝臟 ）
腫瘤體積 (mm3)
10000
1000
100
10
1
10 15 20 25 30
腫瘤移植後日數 （日）
賦形劑
38
TIM3 Ab
38+TIM3 Ab
LAG3 Ab Hepa1-6/hGPC3
（小鼠肝臟 ）
腫瘤體積 (mm3)
腫瘤移植後日數 （日）
賦形劑
38
LAG3 Ab
38+LAG3 Ab
CD137 Ab Hepa1-6/hGPC3
（小鼠肝臟 ）
腫瘤體積 (mm3)
腫瘤移植後日數 （日）
賦形劑
38
CD137 Ab
38+CD137 Ab
VEGFR2 Ab Hepa1-6/hGPC3
（小鼠肝臟 ）
腫瘤體積 (mm3)
腫瘤移植後日數 （日）
賦形劑
38
VEGFR2 Ab
38+VEGFR2 Ab

第9圖

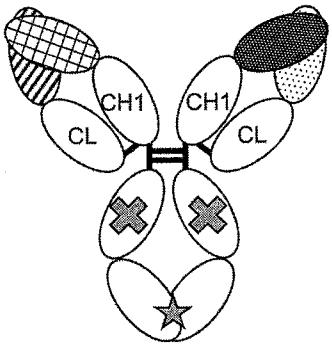

CD137 Ab LLC1/hGPC3（小鼠肺 ）
(1) 賦形劑
(2) 38
(3) CD137 Ab
(4) 38+CD137 Ab
腫瘤體積 (mm3)
1000
100
10
5 10 15 20 25
腫瘤移植後日數 （日）
(1)
(2)
(3)
(4)

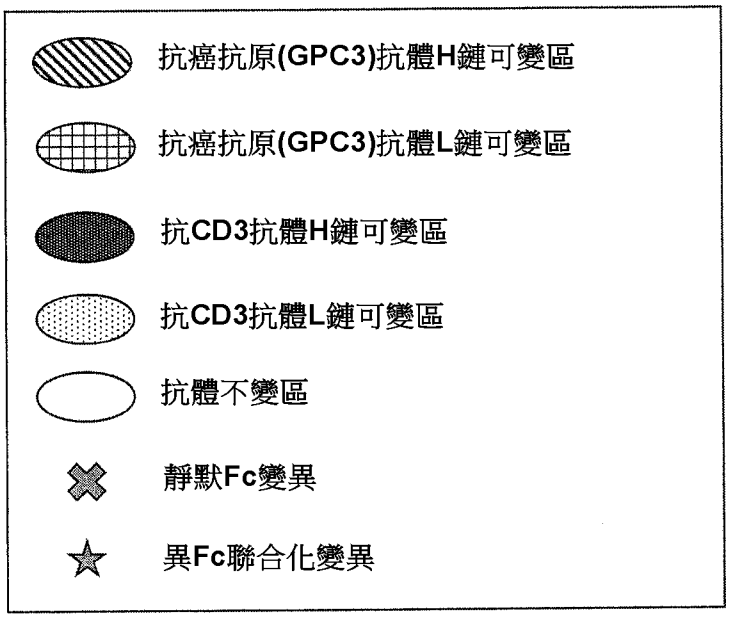
第10圖


PD-1 Ab
Hepa1-6/hGPC3
（小鼠肝臟）
4000
400
腫瘤體積 (mm3)
10 15 20 25 30
腫瘤移植後日數 （日）
賦形劑
38
PD-1 Ab
PD-1 Ab +38
PD-L1 Ab
Hepa1-6/hGPC3
（小鼠肝臟）
4000
400
腫瘤體積 (mm3)
10 15 20 25 30
腫瘤移植後日數 （日）
賦形劑
38
PD-L1 Ab
PD-L1 Ab +38

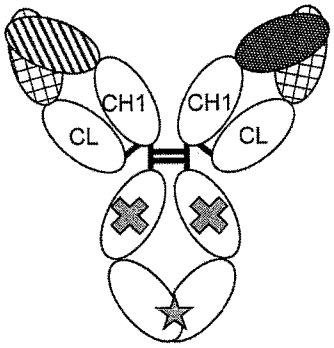
第11圖

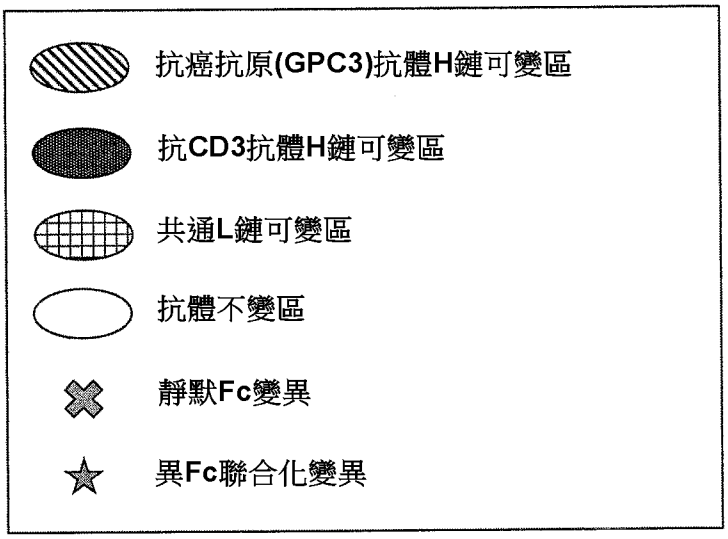
a ERY22



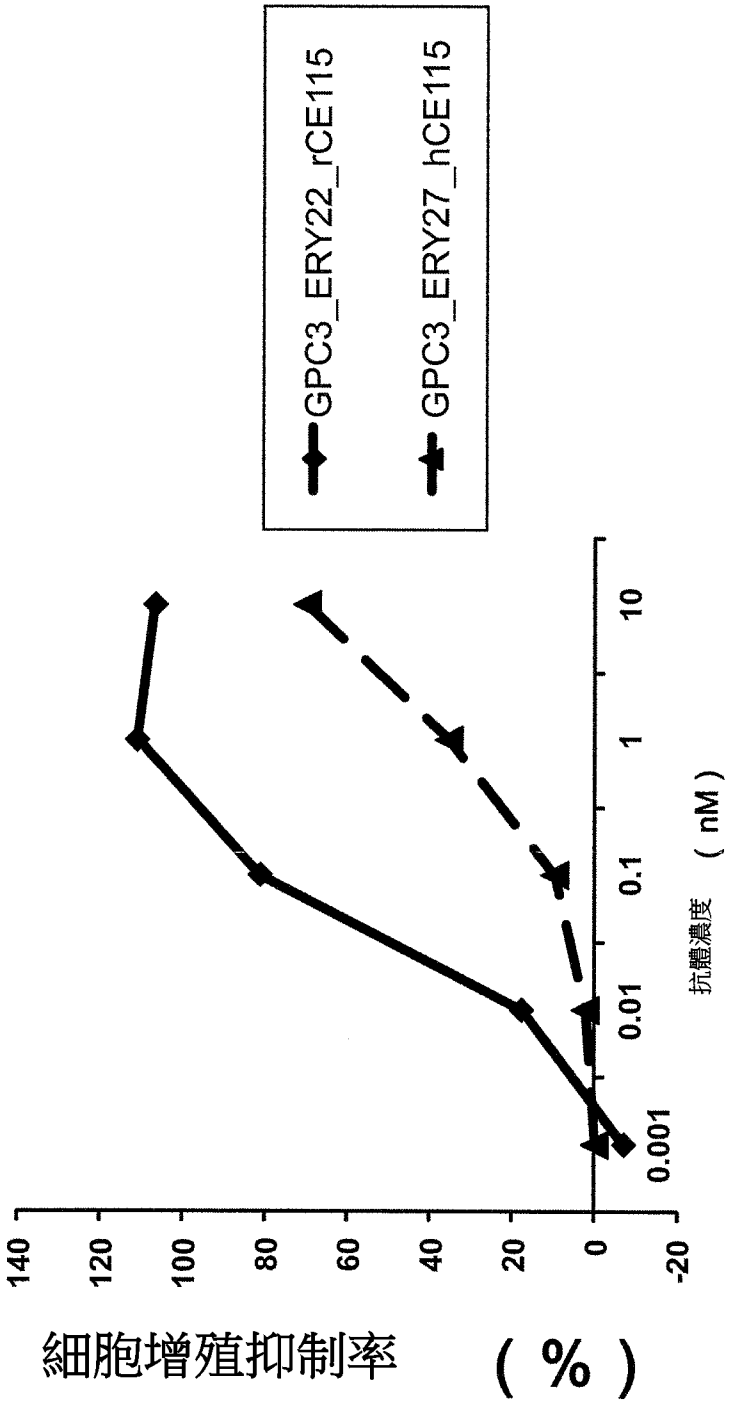


b ERY27

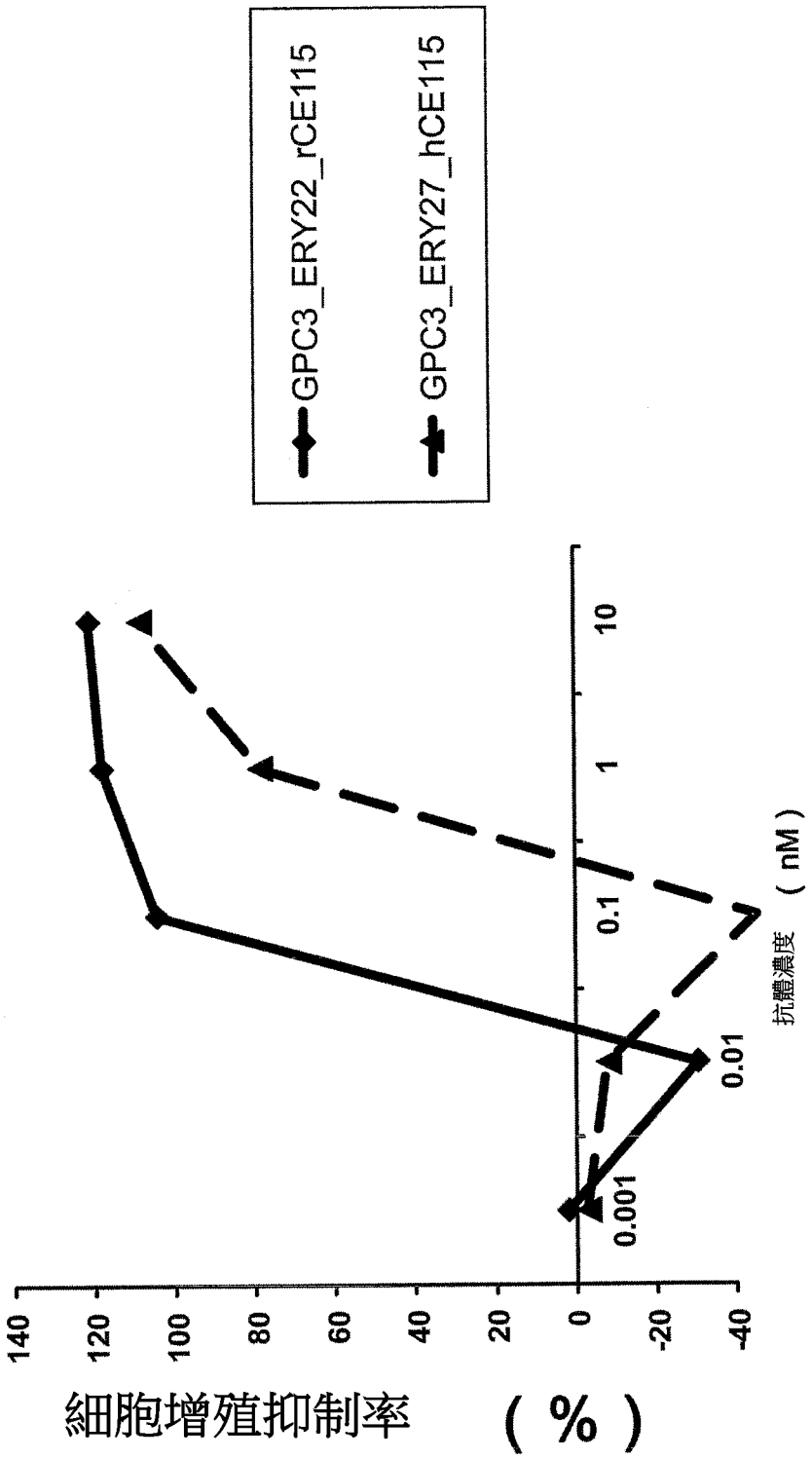




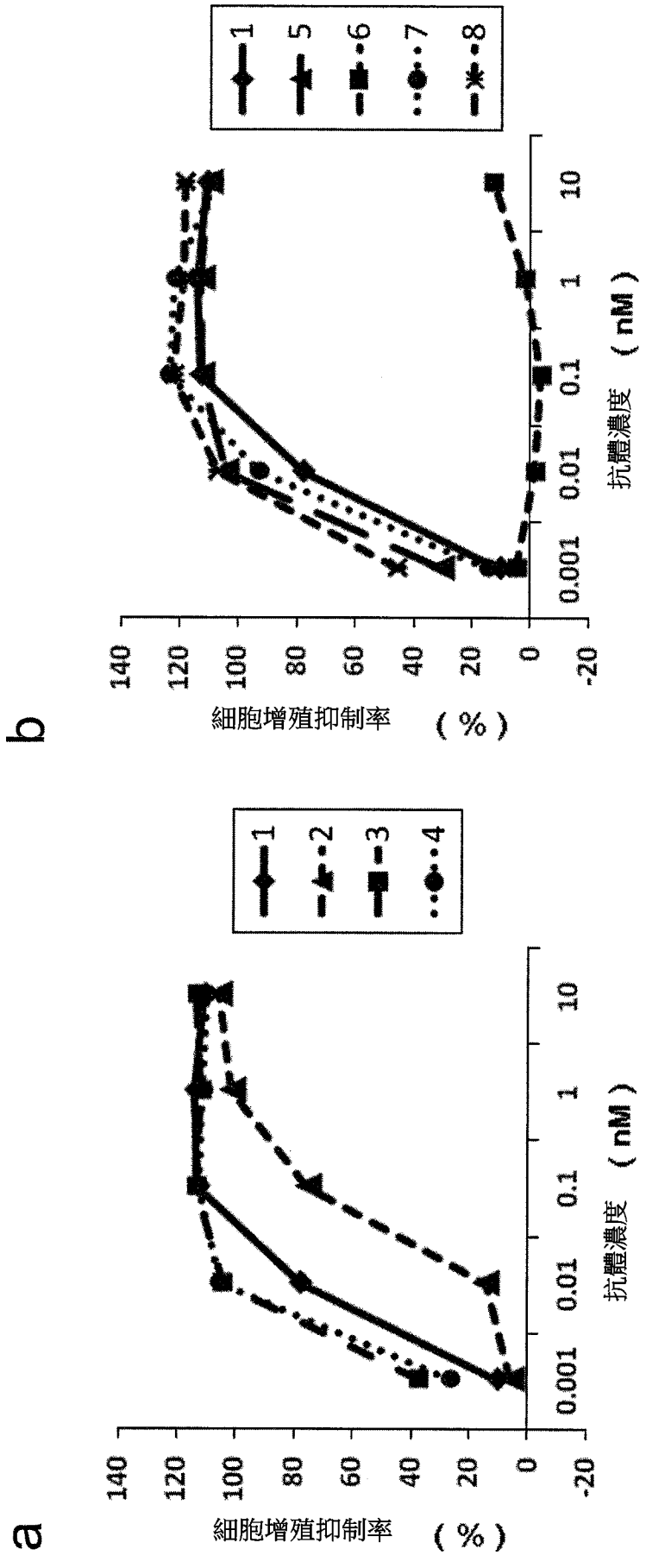
第12圖


GPC3_ERY22_rCE115
GPC3_ERY27_hCE115
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）

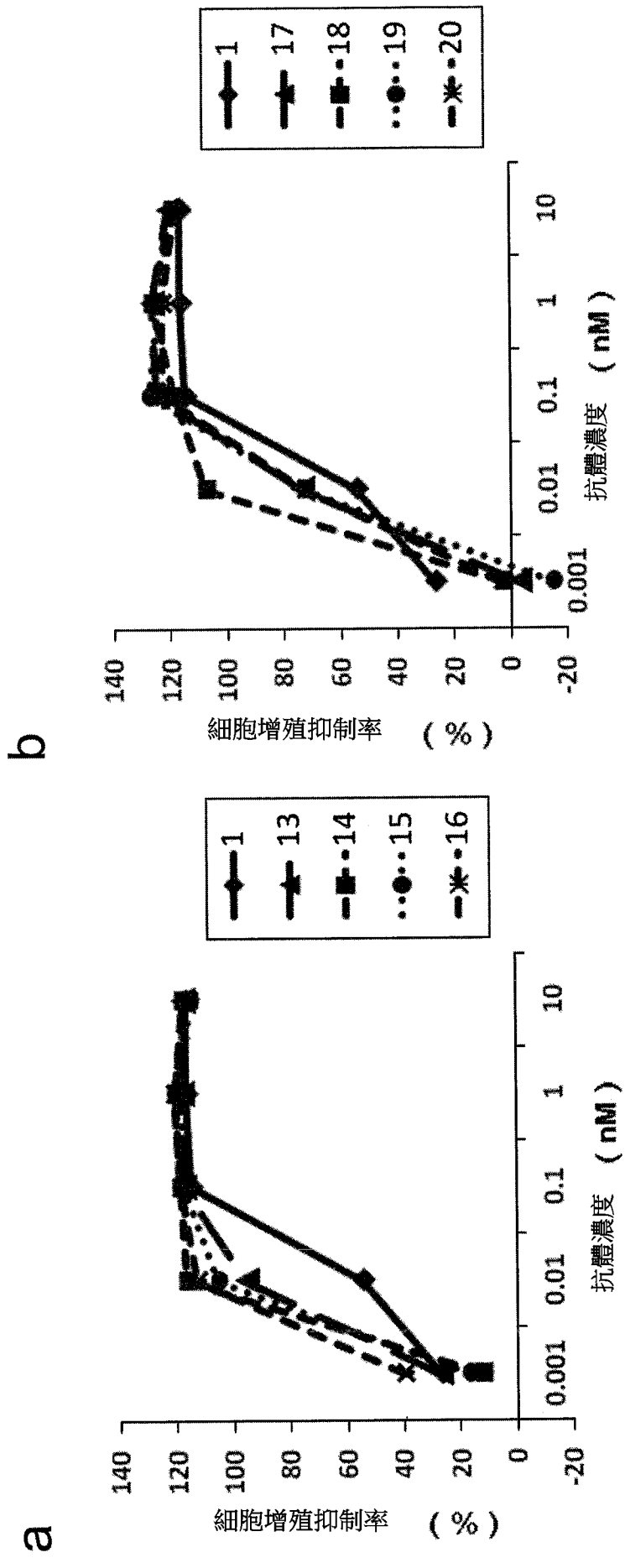
第13圖


GPC3_ERY22_rCE115
GPC3_ERY27_hCE115
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）

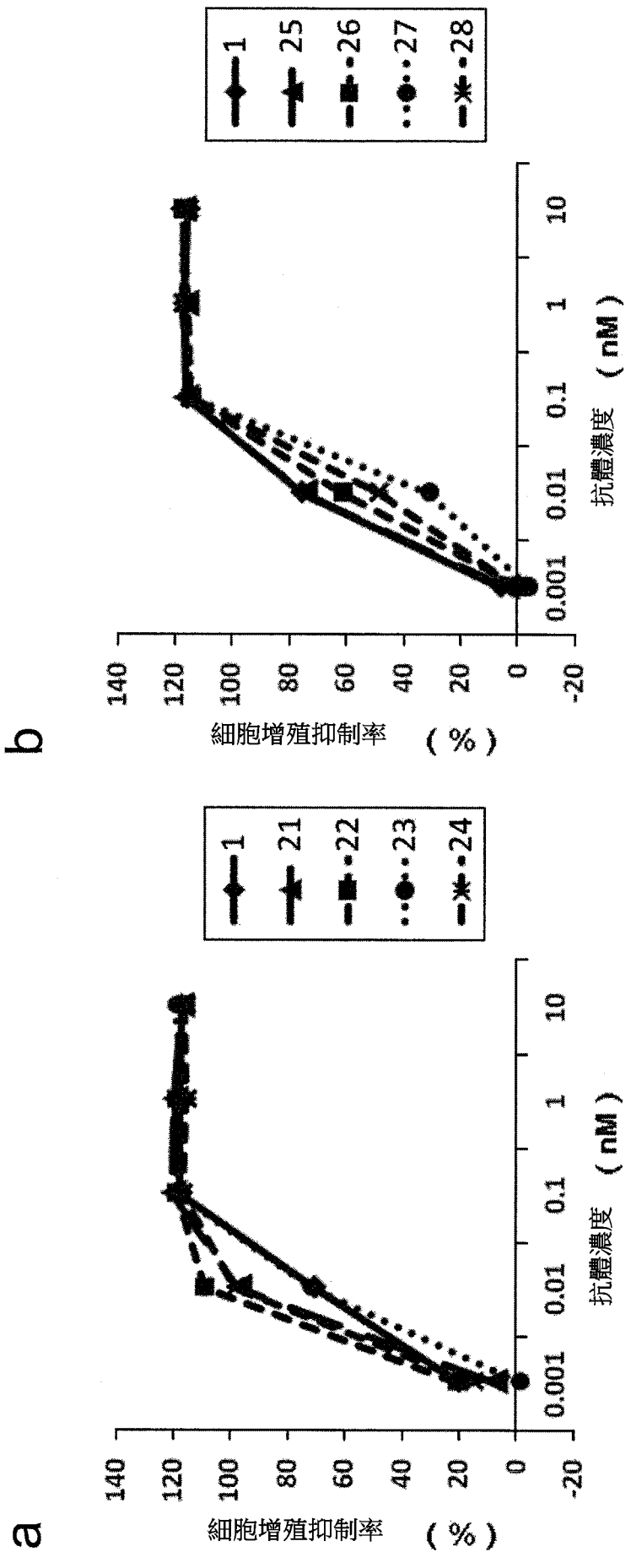
第14圖


a
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
2
3
4
b
細胞增殖抑制率 （%）
抗體濃度 （nM）
1
5
6
7
8

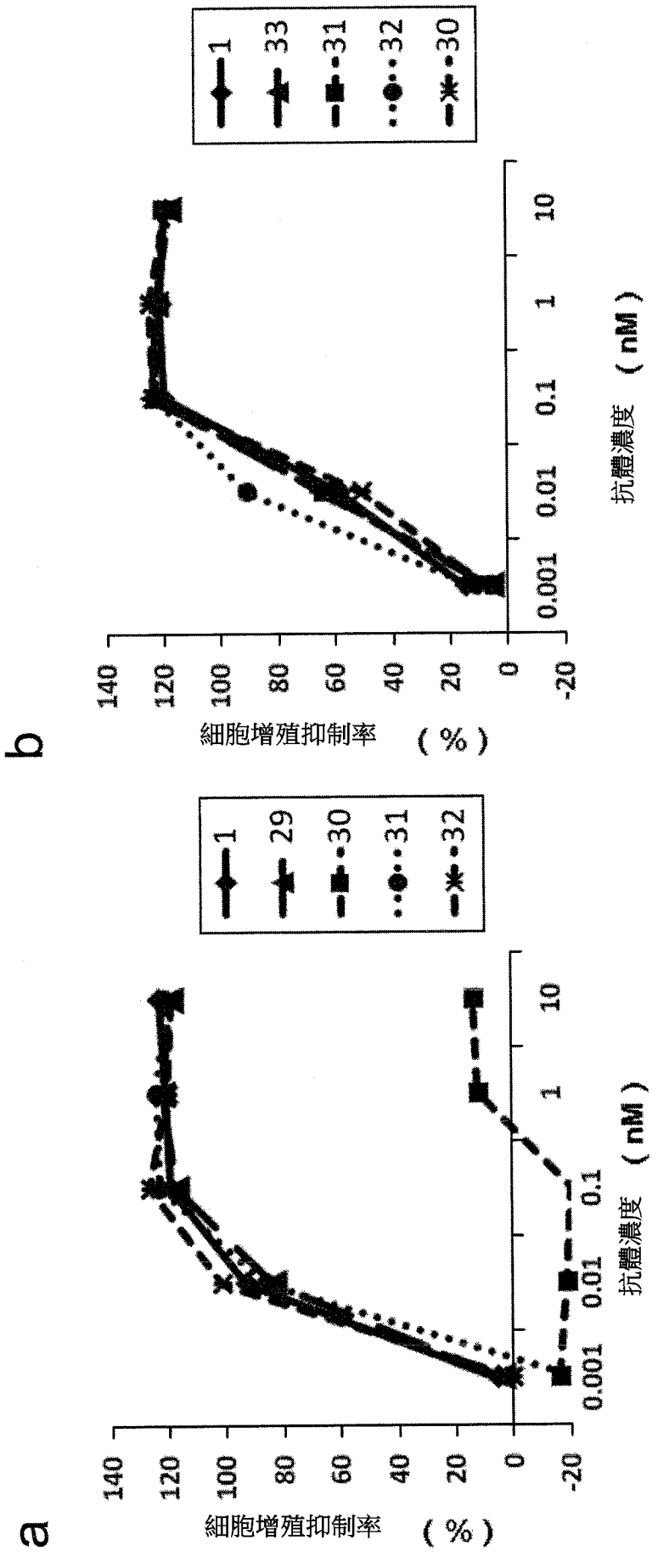
第15圖


a
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
13
14
15
16
b
細胞增殖抑制率 （%）
抗體濃度 （nM）
1
17
18
19
20

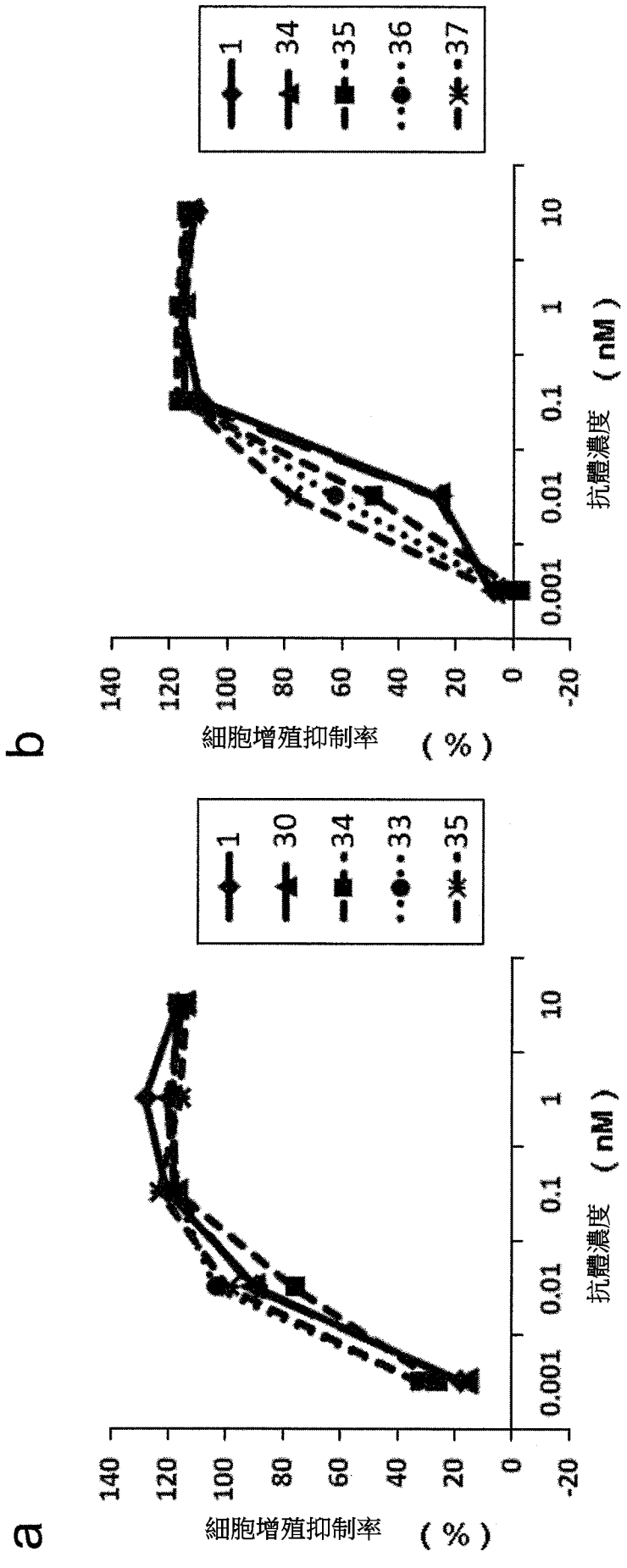
第16圖


a
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
21
22
23
24
b
細胞增殖抑制率 （%）
抗體濃度 （nM）
1
25
26
27
28

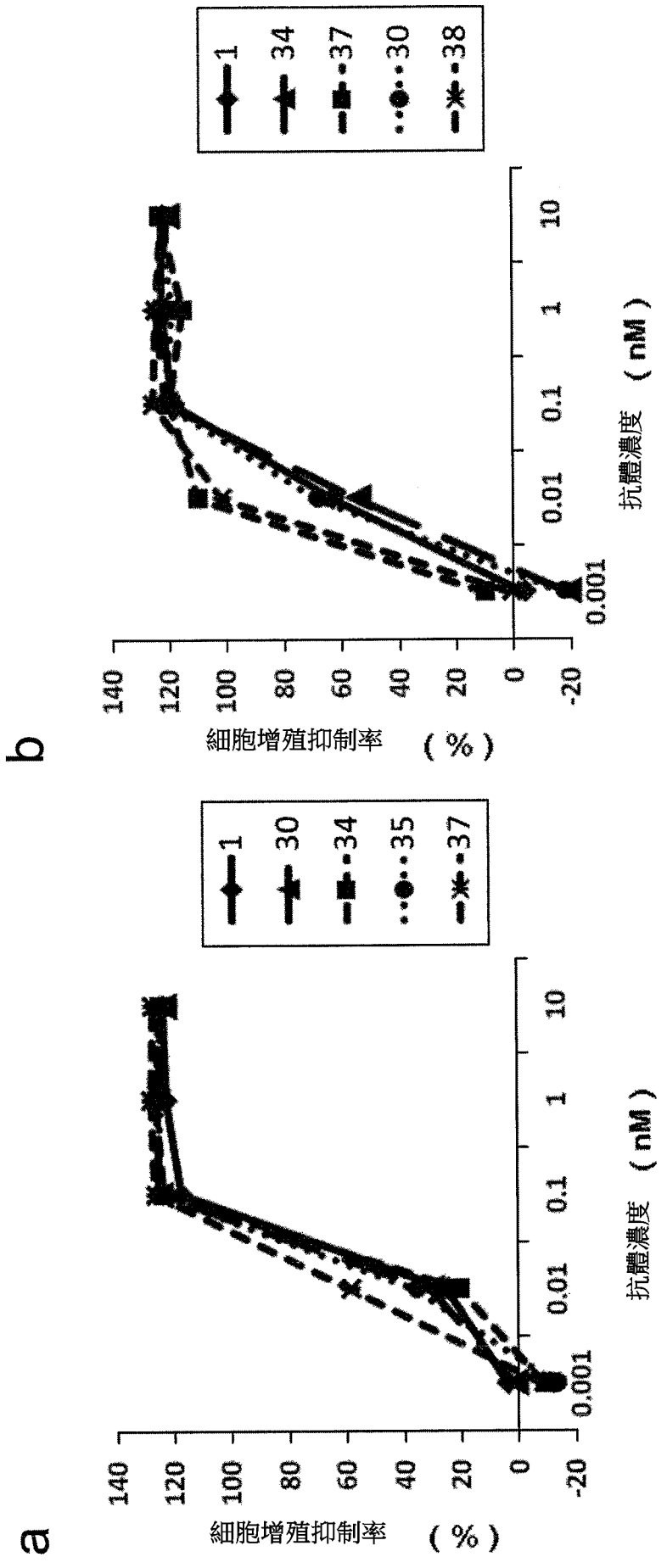
第17圖


a
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
29
30
31
32
b
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
33
31
32
30

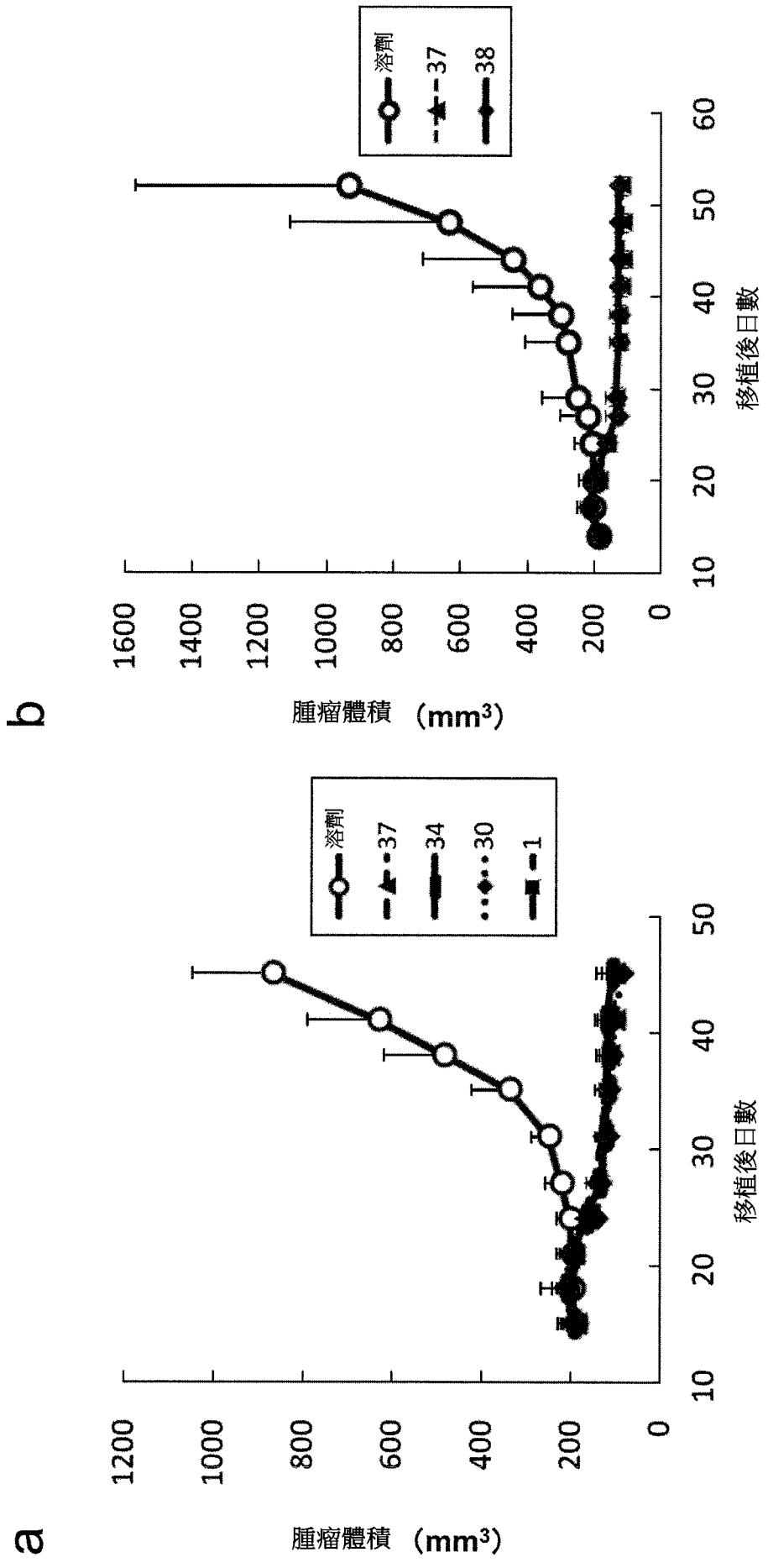
第18圖


a
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
30
34
33
35
b
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
34
35
36
37

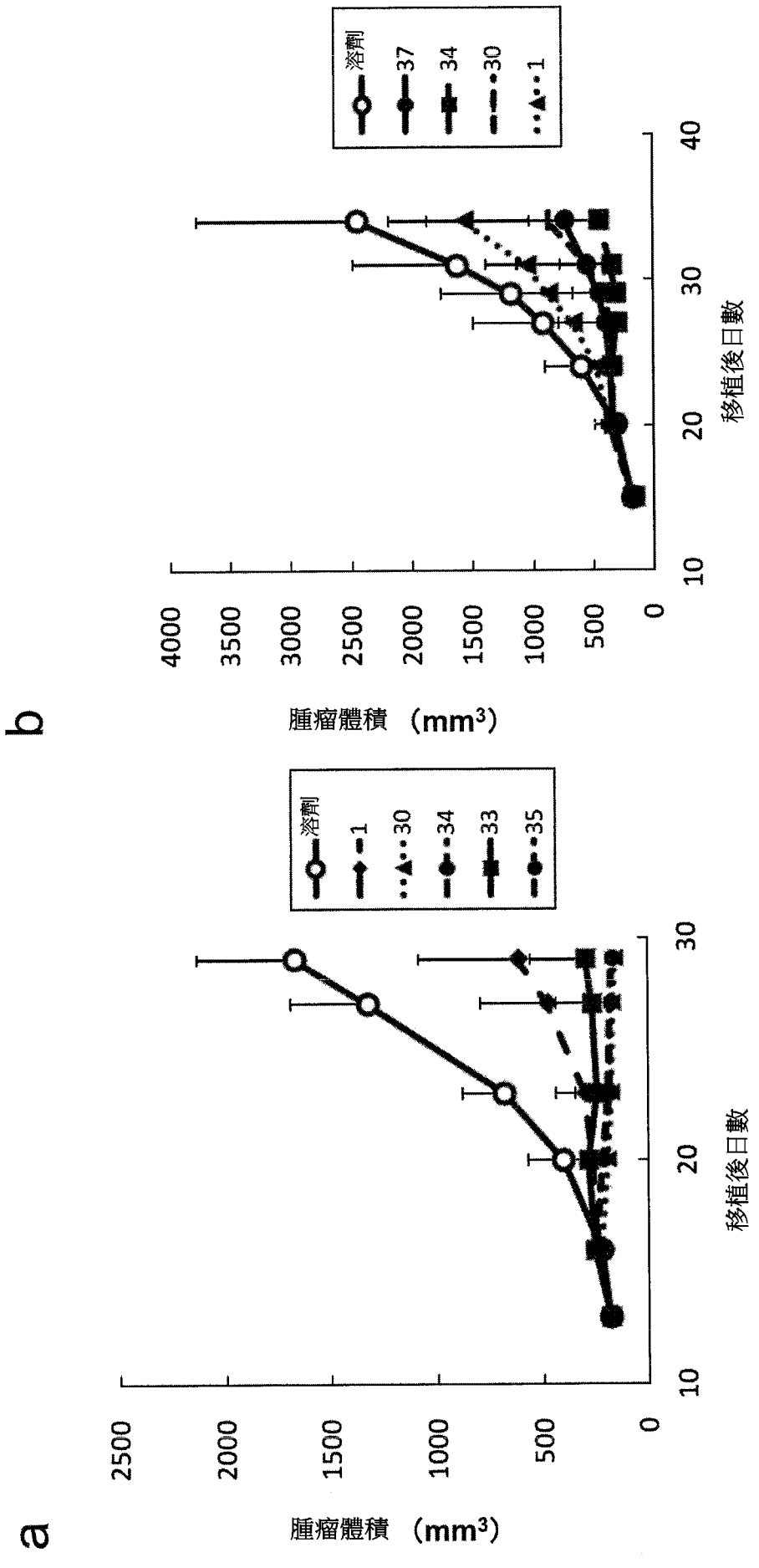
第19圖


a
細胞增殖抑制率 （%）
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （nM）
1
30
34
35
37
b
細胞增殖抑制率 （%）
抗體濃度 （nM）
1
34
37
30
38

第20圖


a
腫瘤體積 (mm³)
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
50
移植後日數
溶劑
37
34
30
1
b
腫瘤體積 (mm³)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
50
60
移植後日數
溶劑
37
38

第21圖


a
腫瘤體積 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
移植後日數
溶劑
1
30
34
33
35
b
腫瘤體積 (mm³)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
移植後日數
溶劑
37
34
30
1

第22圖

```
Kabat    1                                                                                                  2
EU index 1-2---------3---------4---------5---------6---------7---------8---------9---------0---------1---------2--
         8-0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0--
IgG1     ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD-
IgG2     ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK--CC
IgG3     ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLG
IgG4     ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG--

Kabat     2
EU index  2-------------------------------------------------------3---------4---------5---------6---------7---------8
          2-----8-------------------------------------------------0---------0---------0---------0---------0---------0
IgG1      -KTHTCPP-------------------------------------------------CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
IgG2      -V-E-CPP-------------------------------------------------CPAPPVA-GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD
IgG3      DTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVD
IgG4      ---PPCPS-------------------------------------------------CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD

Kabat     2                   3
EU index  8--------9---------0---------1---------2---------3---------4---------5---------6---------7---------8-----
          1--------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0---------0-----
IgG1      GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
IgG2      GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
IgG3      GVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSG
IgG4      GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

Kabat     3              4
EU index  8---9---------0---------1---------2---------3---------4
          6---0---------0---------0---------0---------0---------0------7
IgG1      QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (序列編號:23)
IgG2      QPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (序列編號:24)
IgG3      QPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (序列編號:25)
IgG4      QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (序列編號:26)
```

第23圖

Kabat CDR H1
Chothia CDR H1
Contact CDR H1

抗體名稱	1	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	35a	35b	36	37	38	39	40
CE115HA000	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H040	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H071	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H082	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H084	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H109	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H113	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
H0000	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
H0610	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
GCH054	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	T	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
GCH065	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	T	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
GCH094	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	T	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	V	R	Q	A

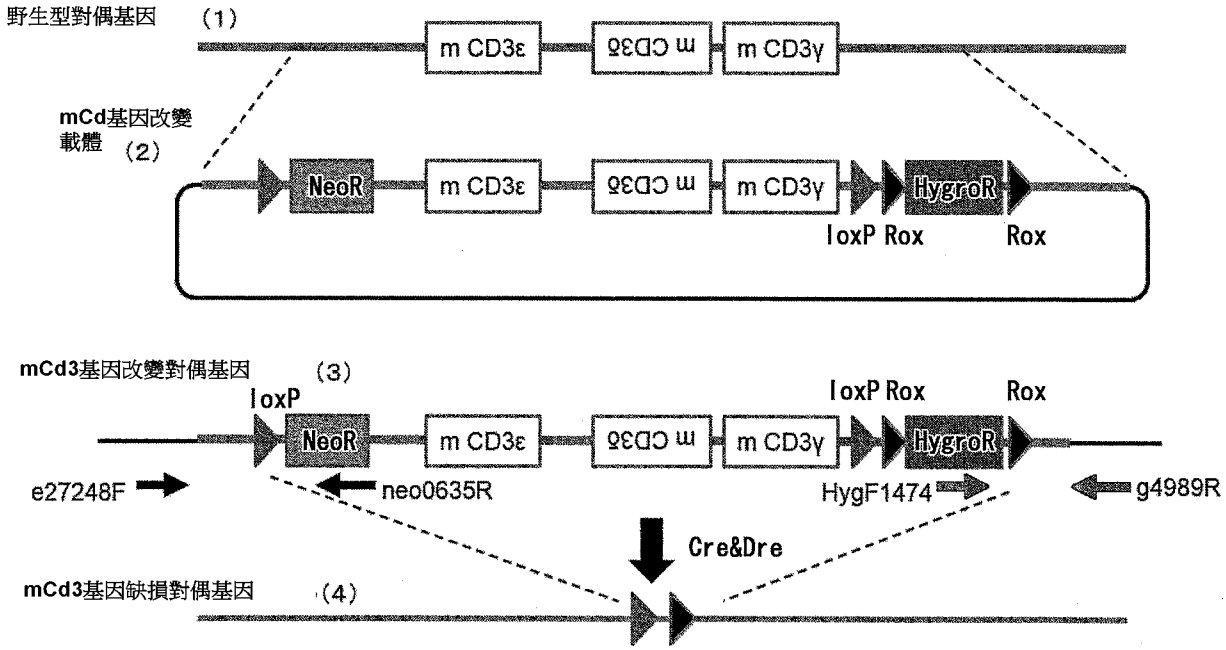
Kabat CDR H2
Chothia CDR H2
Contact CDR H2

抗體名稱	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	52a	52b	52c	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
CE115HA000	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	A	K	S	N	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H040	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	I	Y
TR01H071	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	N	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	I	Y
TR01H082	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H084	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	I	Y
TR01H109	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	V	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H113	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	V	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	I	Y
H0000	P	G	Q	G	L	E	W	I	G	A	I	D	P	-	-	K	T	G	D	T	A	Y	S	Q	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
H0610	P	G	Q	G	L	E	W	I	G	A	I	D	G	-	-	K	T	P	D	T	A	Y	S	Q	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH054	P	G	E	G	L	E	W	I	G	A	I	D	G	-	-	E	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH065	P	G	E	G	L	E	W	I	G	A	I	D	G	-	-	P	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH094	P	G	E	G	L	E	W	M	G	A	I	D	G	-	-	E	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y

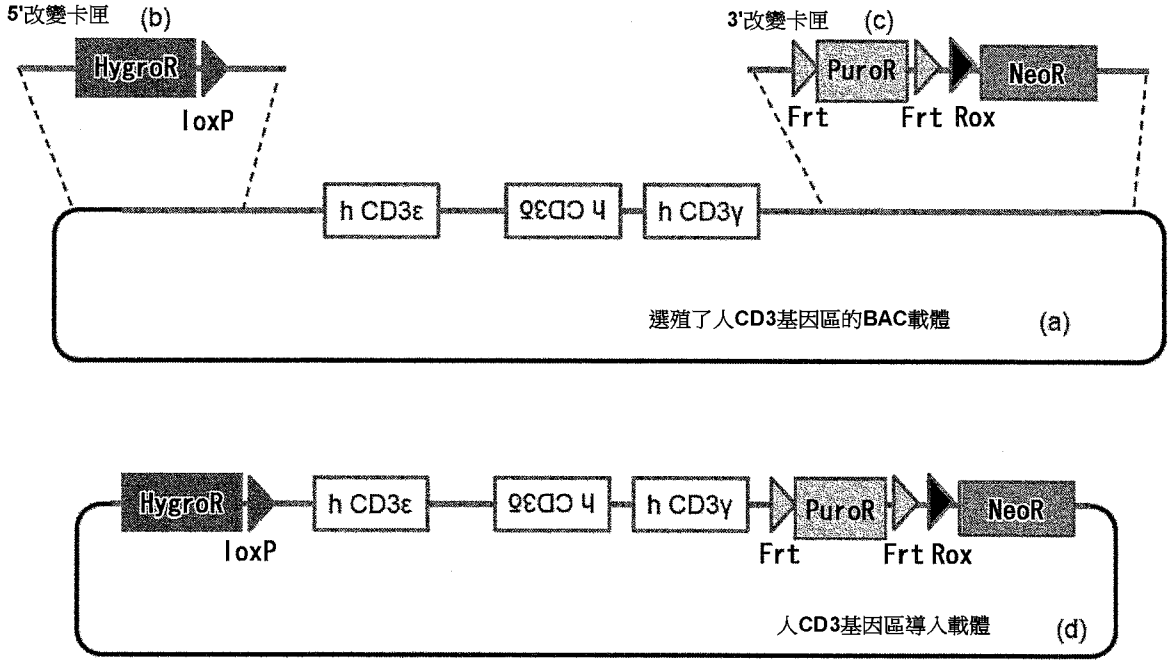
第24-1圖

| | | | | | | | | | | | | | | | | | Kabat CDR H3 | | | | | | | | | | | | | | | | |

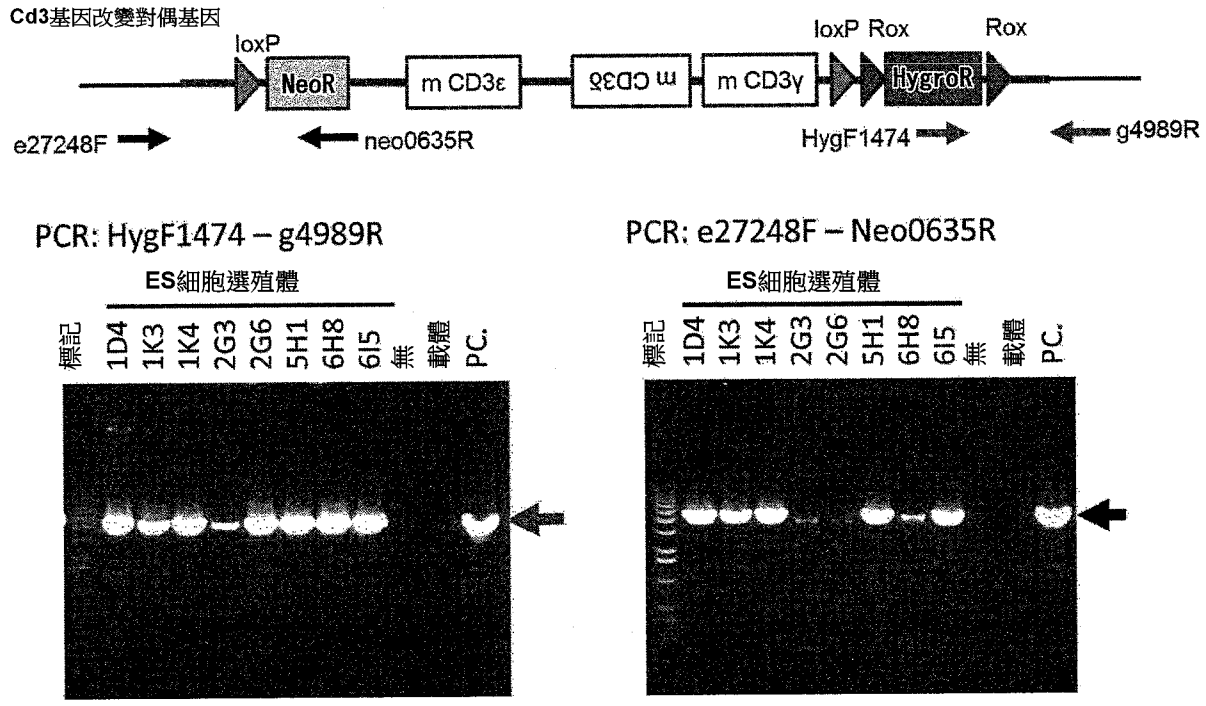
| | | |


野生型對偶基因 (1)
m CD3ε
m CD3δ
m CD3γ
mCd基因改變載體 (2)
NeoR
HygroR
loxP Rox
Rox
mCd3基因改變對偶基因 (3)
loxP
e27248F
neo0635R
HygF1474
g4989R
Cre&Dre
mCd3基因缺損對偶基因 (4)

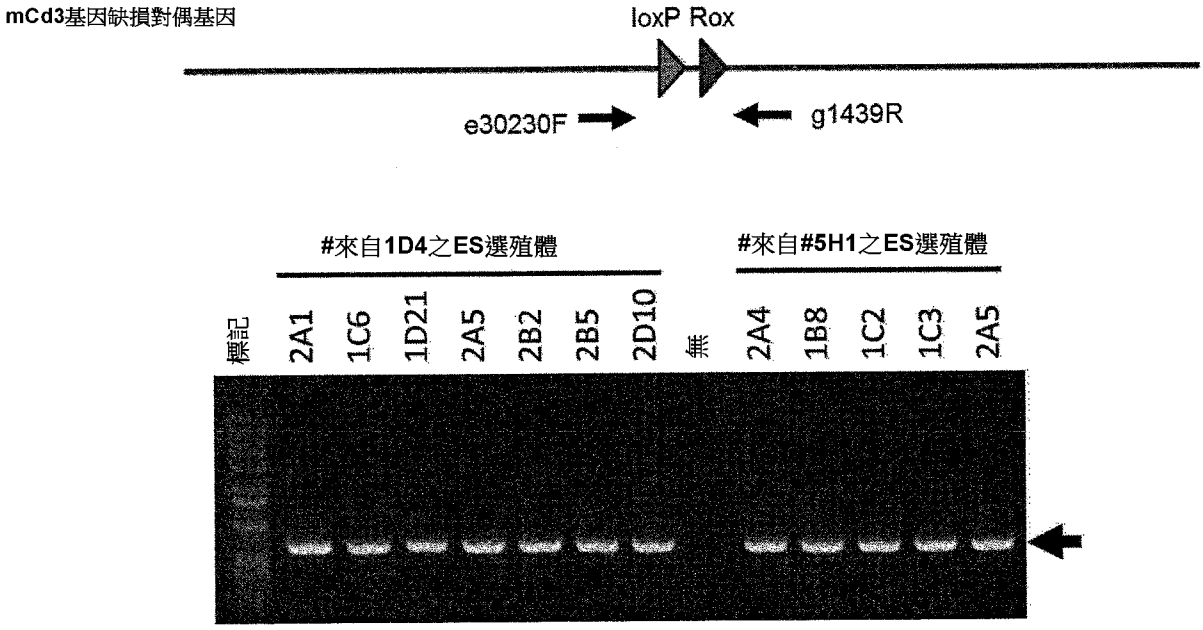
第26A圖


5'改變卡匣 (b)
HygroR
loxP
3'改變卡匣 (c)
PuroR
NeoR
Frt
Frt Rox
h CD3ε
h CD3δ
h CD3γ
選殖了人CD3基因區的BAC載體 (a)
HygroR
loxP
h CD3ε
h CD3δ
h CD3γ
PuroR
NeoR
Frt
Frt Rox
人CD3基因區導入載體 (d)

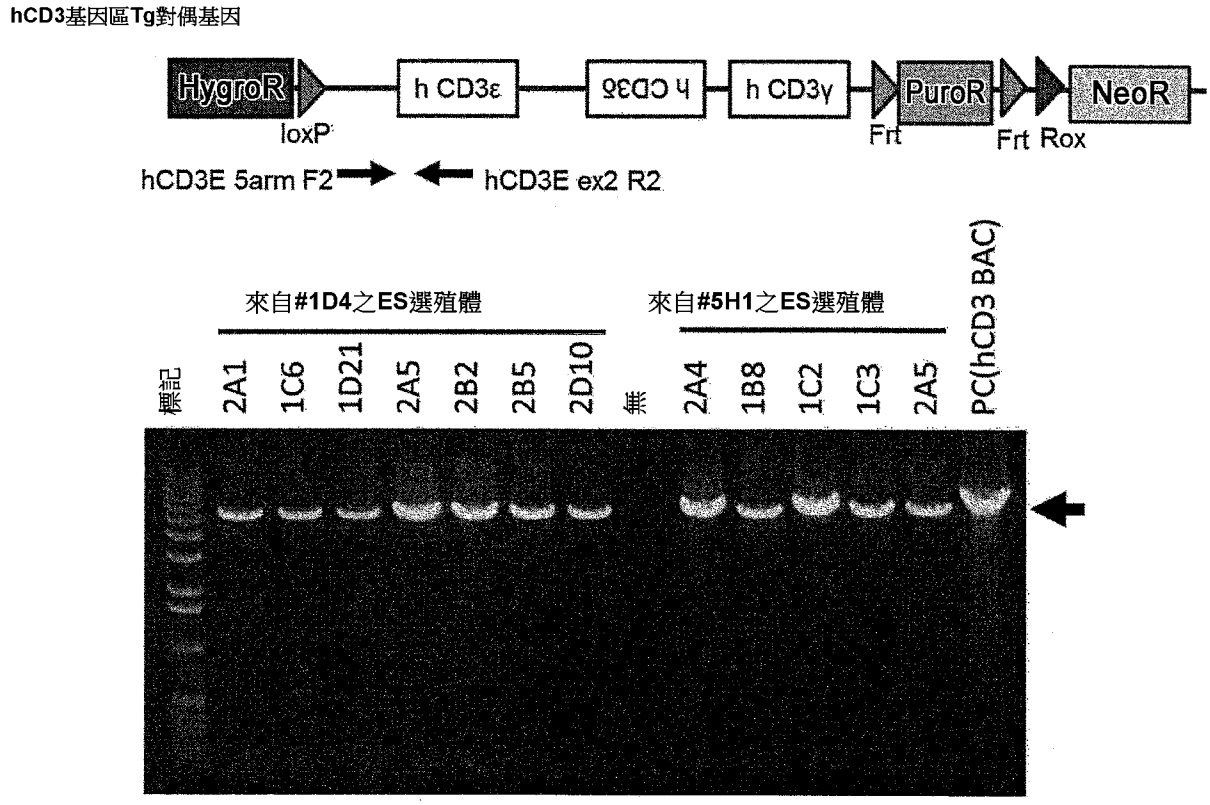
第26B圖


Cd3基因改變對偶基因
loxP
NeoR
m CD3ε
m CD3ζ
m CD3γ
loxP Rox
HygroR
Rox
e27248F
neo0635R
HygF1474
g4989R
PCR: HygF1474 – g4989R
ES細胞選殖體
標記
1D4
1K3
1K4
2G3
2G6
5H1
6H8
6I5
無
載體
PC.
PCR: e27248F – Neo0635R
ES細胞選殖體
標記
1D4
1K3
1K4
2G3
2G6
5H1
6H8
6I5
無
載體
PC.

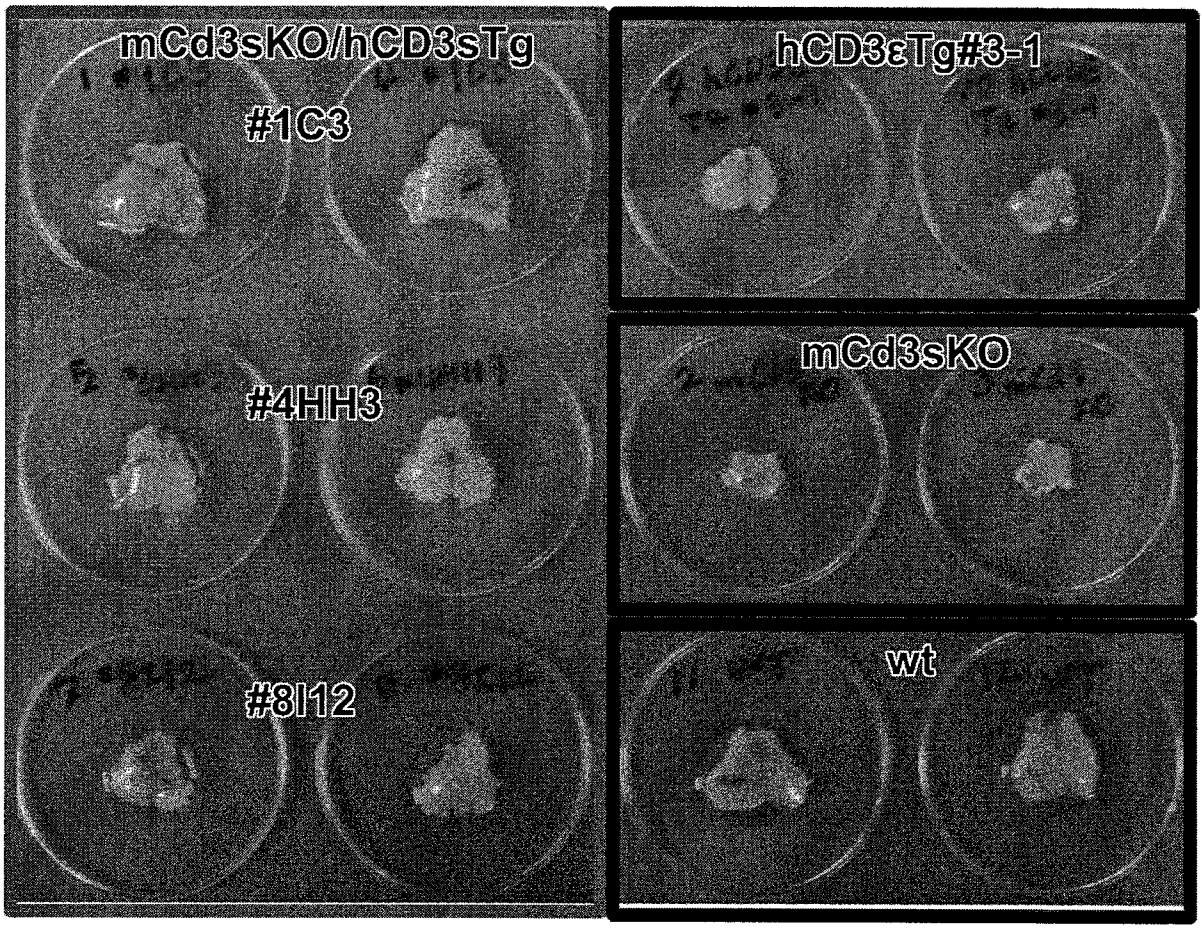
第27圖


mCd3基因缺損對偶基因
loxP Rox
e30230F
g1439R
#來自1D4之ES選殖體
#來自#5H1之ES選殖體
標記
2A1
1C6
1D21
2A5
2B2
2B5
2D10
無
2A4
1B8
1C2
1C3
2A5

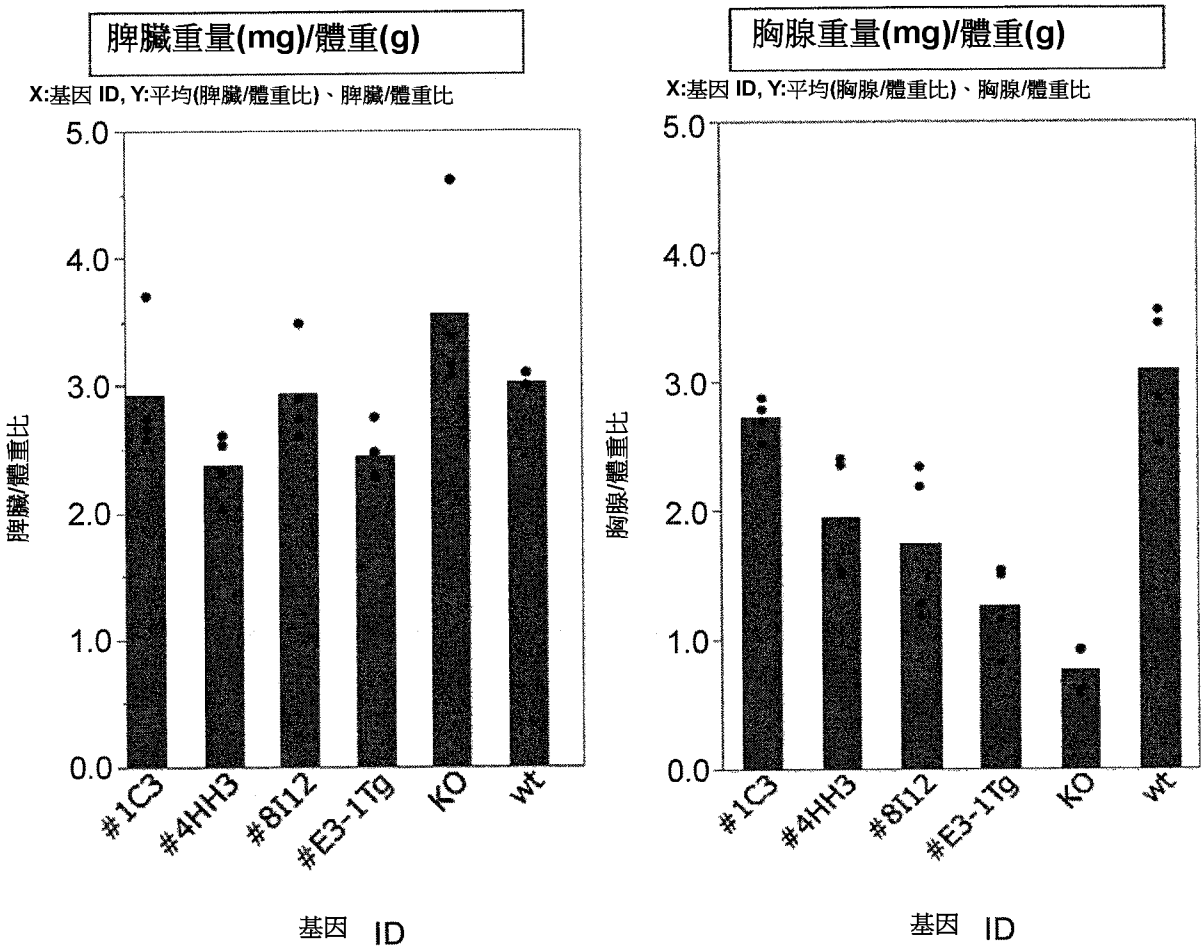
第28A圖


hCD3基因區Tg對偶基因
HygroR
loxP
h CD3ε
h CD3γ
PuroR
Frt
Frt
NeoR
Rox
hCD3E 5arm F2
hCD3E ex2 R2
來自#1D4之ES選殖體
來自#5H1之ES選殖體
標記
2A1
1C6
1D21
2A5
2B2
2B5
2D10
無
2A4
1B8
1C2
1C3
2A5
PC(hCD3 BAC)

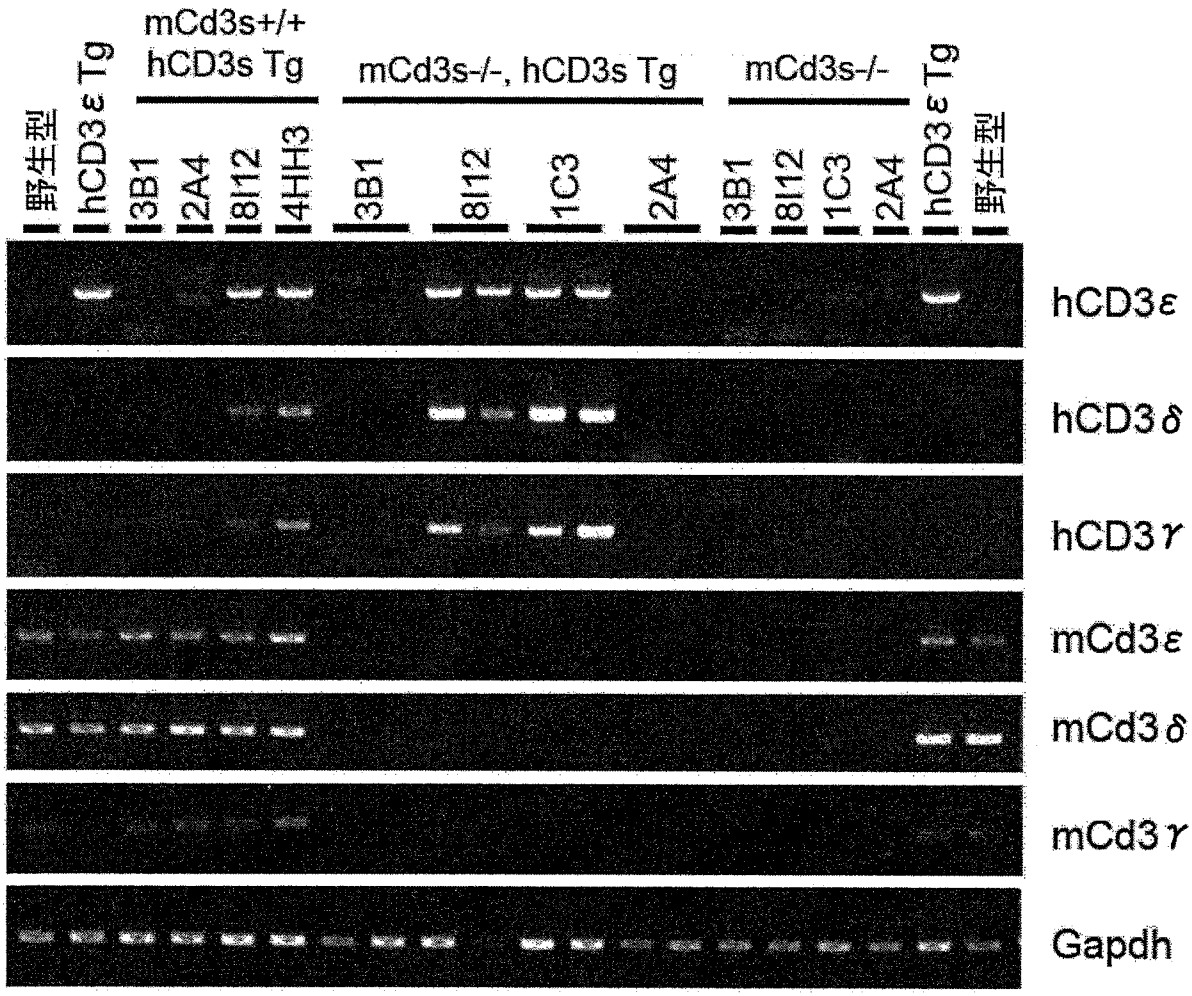
第28B圖


mCd3sKO/hCD3sTg
#1C3
#4HH3
#8I12
hCD3εTg#3-1
mCd3sKO
wt

第29圖

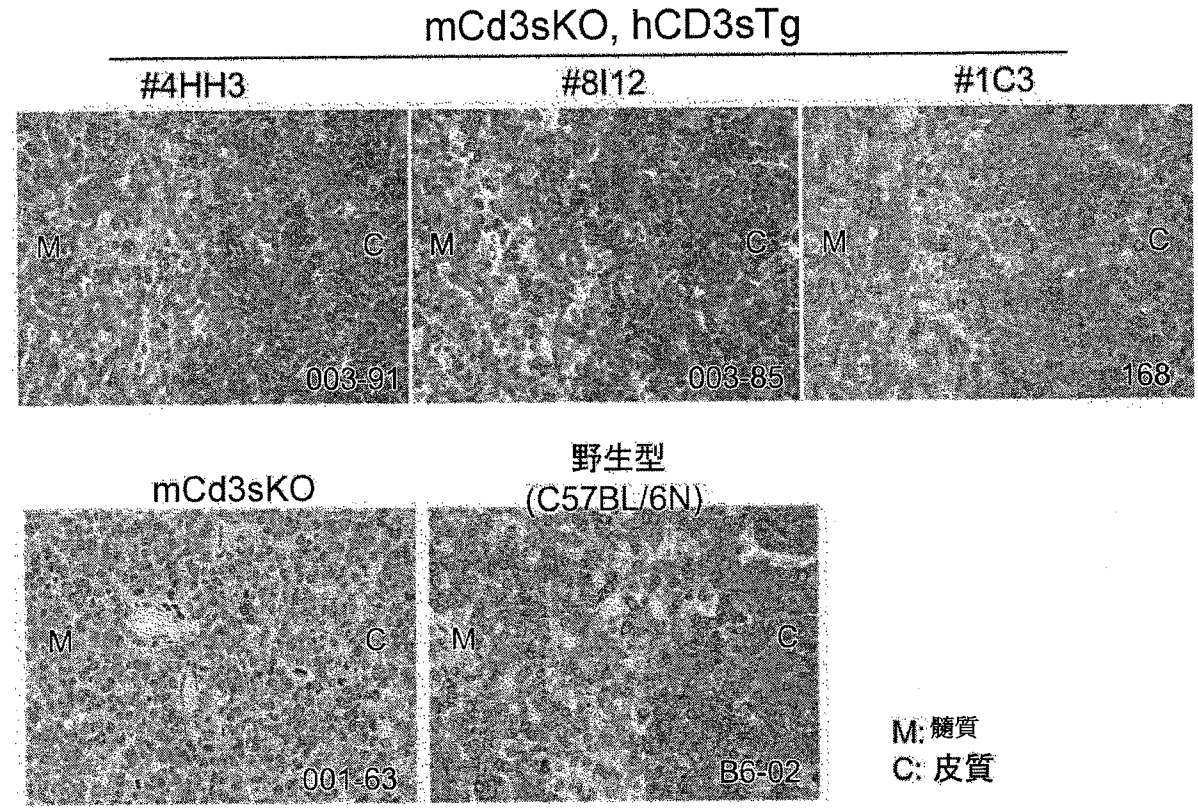

脾臟重量(mg)/體重(g)
X:基因 ID, Y:平均(脾臟/體重比)、脾臟/體重比
脾臟/體重比
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
#1C3
#4HH3
#8I12
#E3-1Tg
KO
wt
基因 ID
胸腺重量(mg)/體重(g)
X:基因 ID, Y:平均(胸腺/體重比)、胸腺/體重比
胸腺/體重比
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
#1C3
#4HH3
#8I12
#E3-1Tg
KO
wt
基因 ID

第30圖

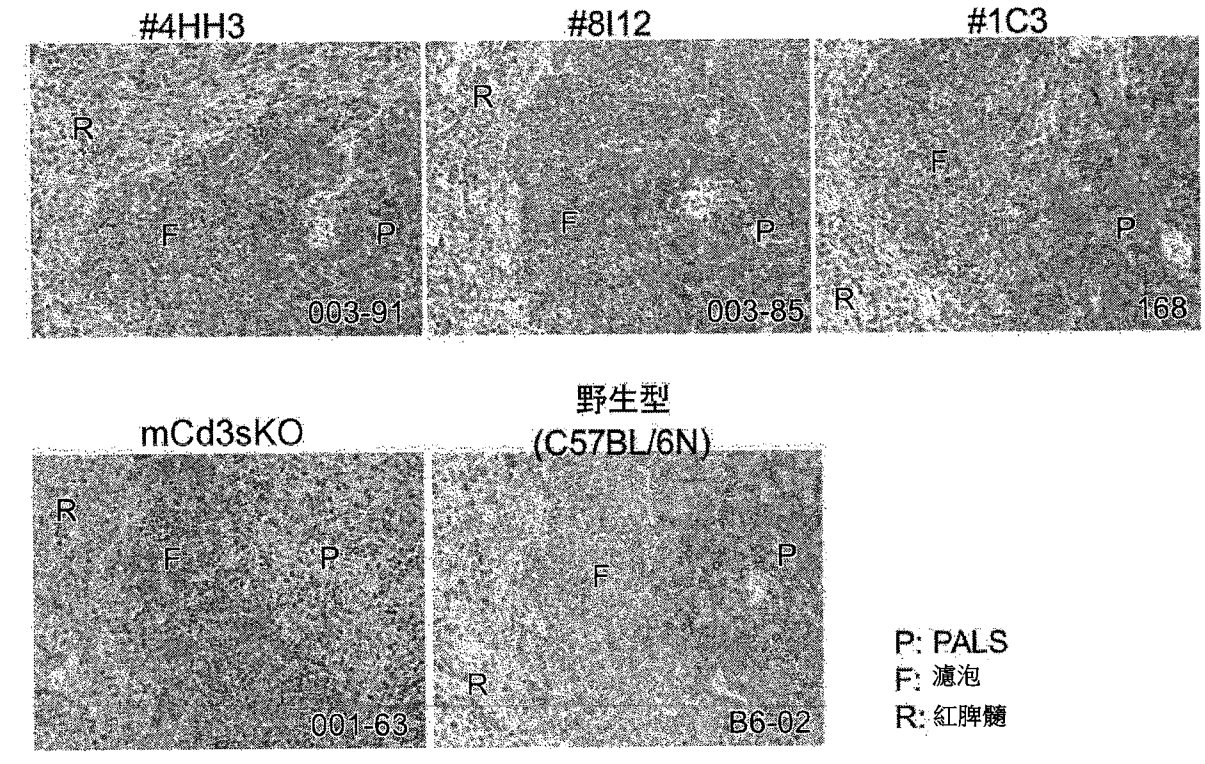

mCd3s+/+
hCD3s Tg
mCd3s-/-, hCD3s Tg
mCd3s-/-
野生型
hCD3 ε Tg
3B1
2A4
8I12
4HH3
3B1
8I12
1C3
2A4
3B1
8I12
1C3
2A4
hCD3 ε Tg
野生型
hCD3ε
hCD3δ
hCD3γ
mCd3ε
mCd3δ
mCd3γ
Gapdh

第31圖

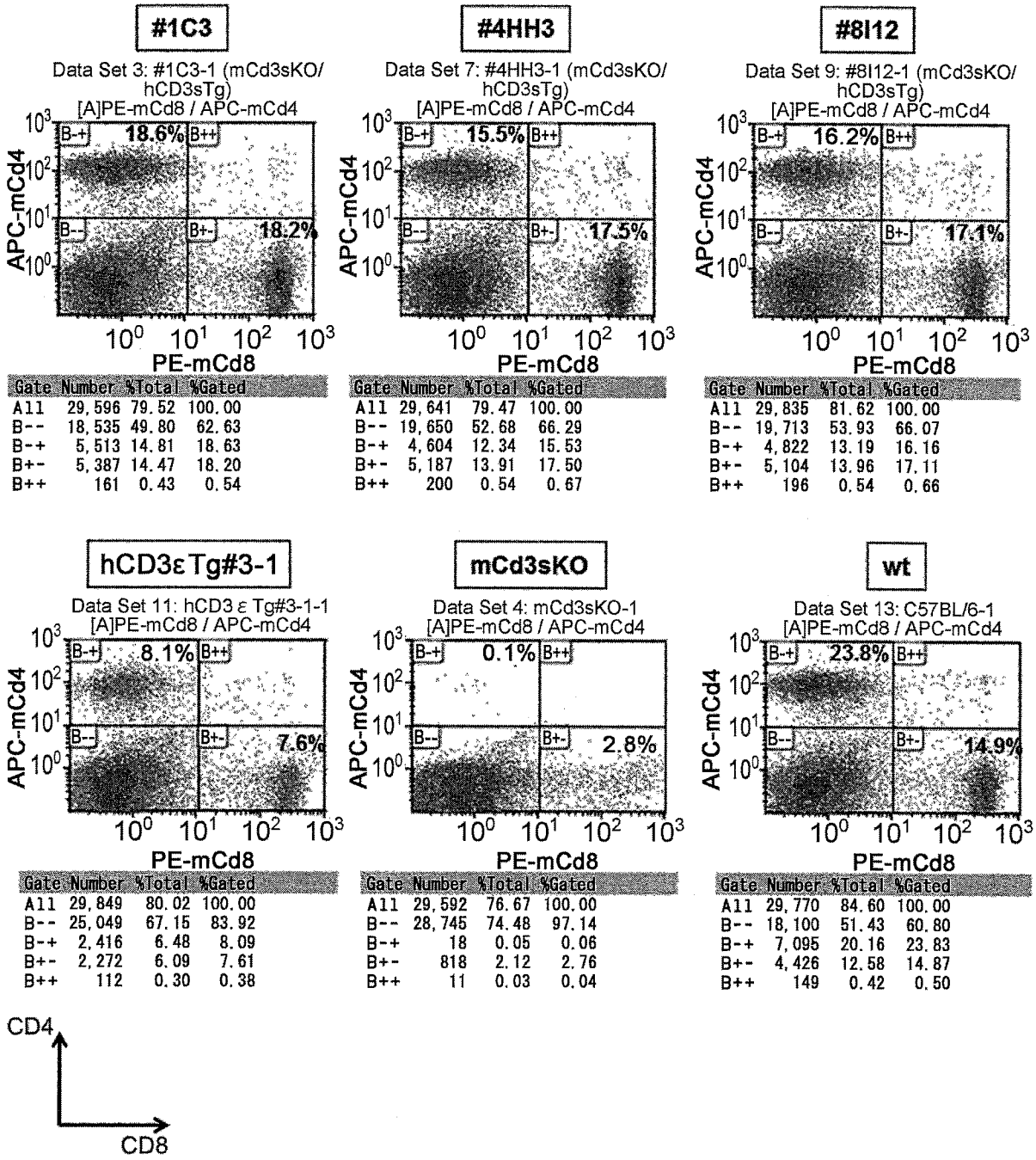
A


mCd3sKO, hCD3sTg
#4HH3
#8I12
#1C3
M
C
003-91
003-85
168
mCd3sKO
野生型
(C57BL/6N)
001-63
B6-02
M: 髓質
C: 皮質

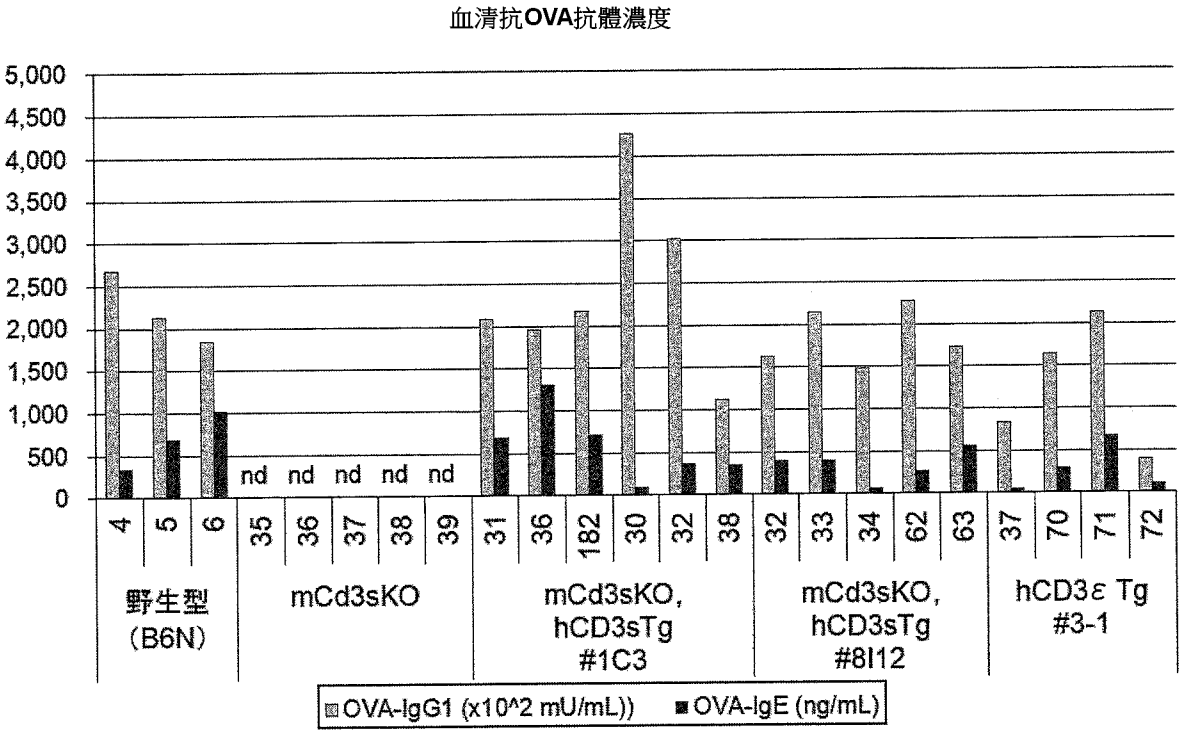
B


mCd3sKO, hCD3sTg
#4HH3
#8I12
#1C3
R
F
P
003-91
003-85
168
mCd3sKO
野生型
(C57BL/6N)
001-63
B6-02
P: PALS
F: 濾泡
R: 紅脾髓

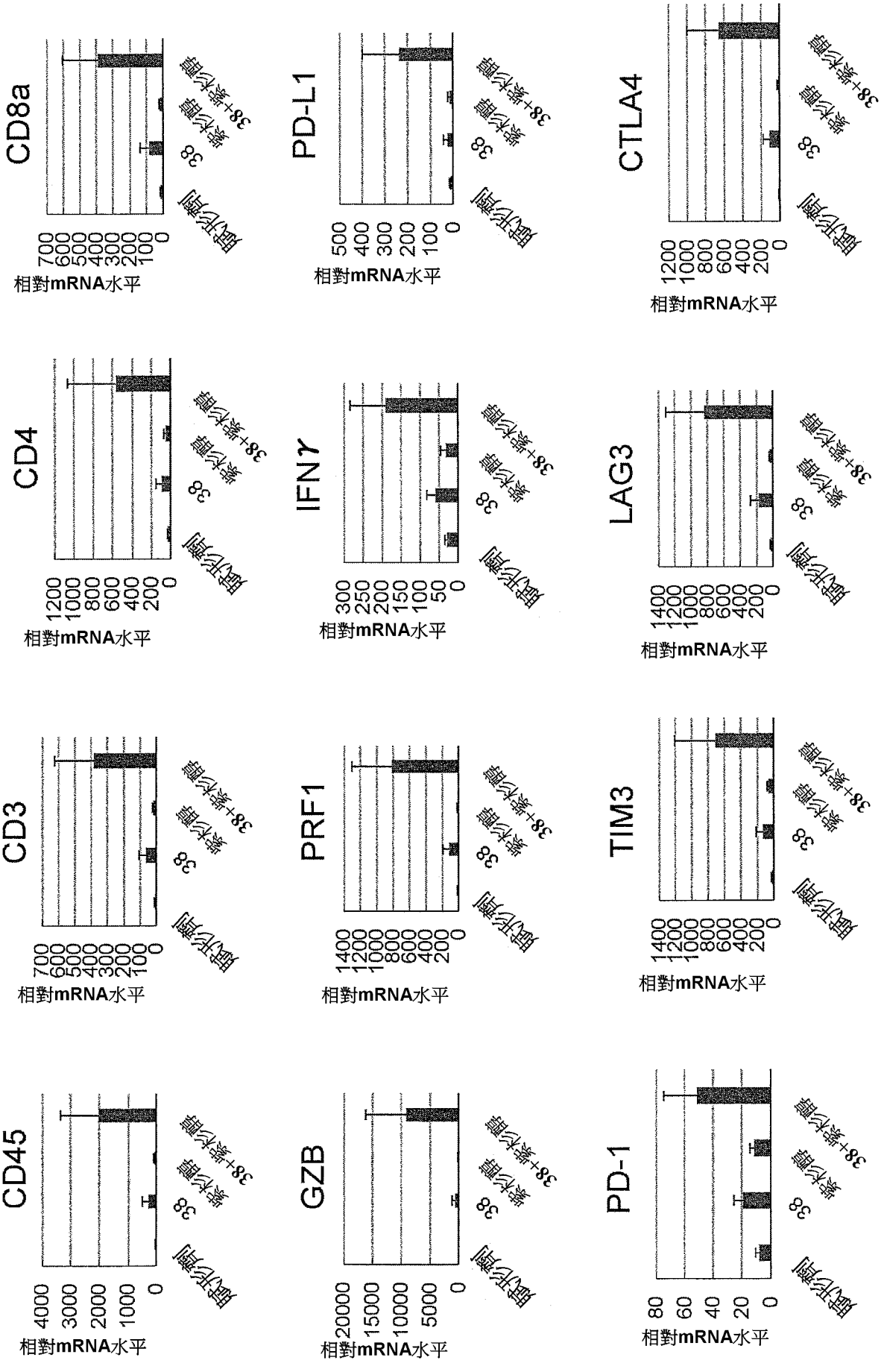
第32圖


#1C3
Data Set 3: #1C3-1 (mCd3sKO/ hCD3sTg)
[A]PE-mCd8 / APC-mCd4
B-+ 18.6%
B++
B-- B+- 18.2%
APC-mCd4
PE-mCd8
Gate Number %Total %Gated
All 29,596 79.52 100.00
B-- 18,535 49.80 62.63
B-+ 5,513 14.81 18.63
B+- 5,387 14.47 18.20
B++ 161 0.43 0.54
#4HH3
Data Set 7: #4HH3-1 (mCd3sKO/ hCD3sTg)
[A]PE-mCd8 / APC-mCd4
B-+ 15.5%
B++
B-- B+- 17.5%
APC-mCd4
PE-mCd8
Gate Number %Total %Gated
All 29,641 79.47 100.00
B-- 19,650 52.68 66.29
B-+ 4,604 12.34 15.53
B+- 5,187 13.91 17.50
B++ 200 0.54 0.67
#8I12
Data Set 9: #8I12-1 (mCd3sKO/ hCD3sTg)
[A]PE-mCd8 / APC-mCd4
B-+ 16.2%
B++
B-- B+- 17.1%
APC-mCd4
PE-mCd8
Gate Number %Total %Gated
All 29,835 81.62 100.00
B-- 19,713 53.93 66.07
B-+ 4,822 13.19 16.16
B+- 5,104 13.96 17.11
B++ 196 0.54 0.66
hCD3εTg#3-1
Data Set 11: hCD3 ε Tg#3-1-1
[A]PE-mCd8 / APC-mCd4
B-+ 8.1%
B++
B-- B+- 7.6%
APC-mCd4
PE-mCd8
Gate Number %Total %Gated
All 29,849 80.02 100.00
B-- 25,049 67.15 83.92
B-+ 2,416 6.48 8.09
B+- 2,272 6.09 7.61
B++ 112 0.30 0.38
mCd3sKO
Data Set 4: mCd3sKO-1
[A]PE-mCd8 / APC-mCd4
B-+ 0.1%
B++
B-- B+- 2.8%
APC-mCd4
PE-mCd8
Gate Number %Total %Gated
All 29,592 76.67 100.00
B-- 28,745 74.48 97.14
B-+ 18 0.05 0.06
B+- 818 2.12 2.76
B++ 11 0.03 0.04
wt
Data Set 13: C57BL/6-1
[A]PE-mCd8 / APC-mCd4
B-+ 23.8%
B++
B-- B+- 14.9%
APC-mCd4
PE-mCd8
Gate Number %Total %Gated
All 29,770 84.60 100.00
B-- 18,100 51.43 60.80
B-+ 7,095 20.16 23.83
B+- 4,426 12.58 14.87
B++ 149 0.42 0.50
CD4
CD8

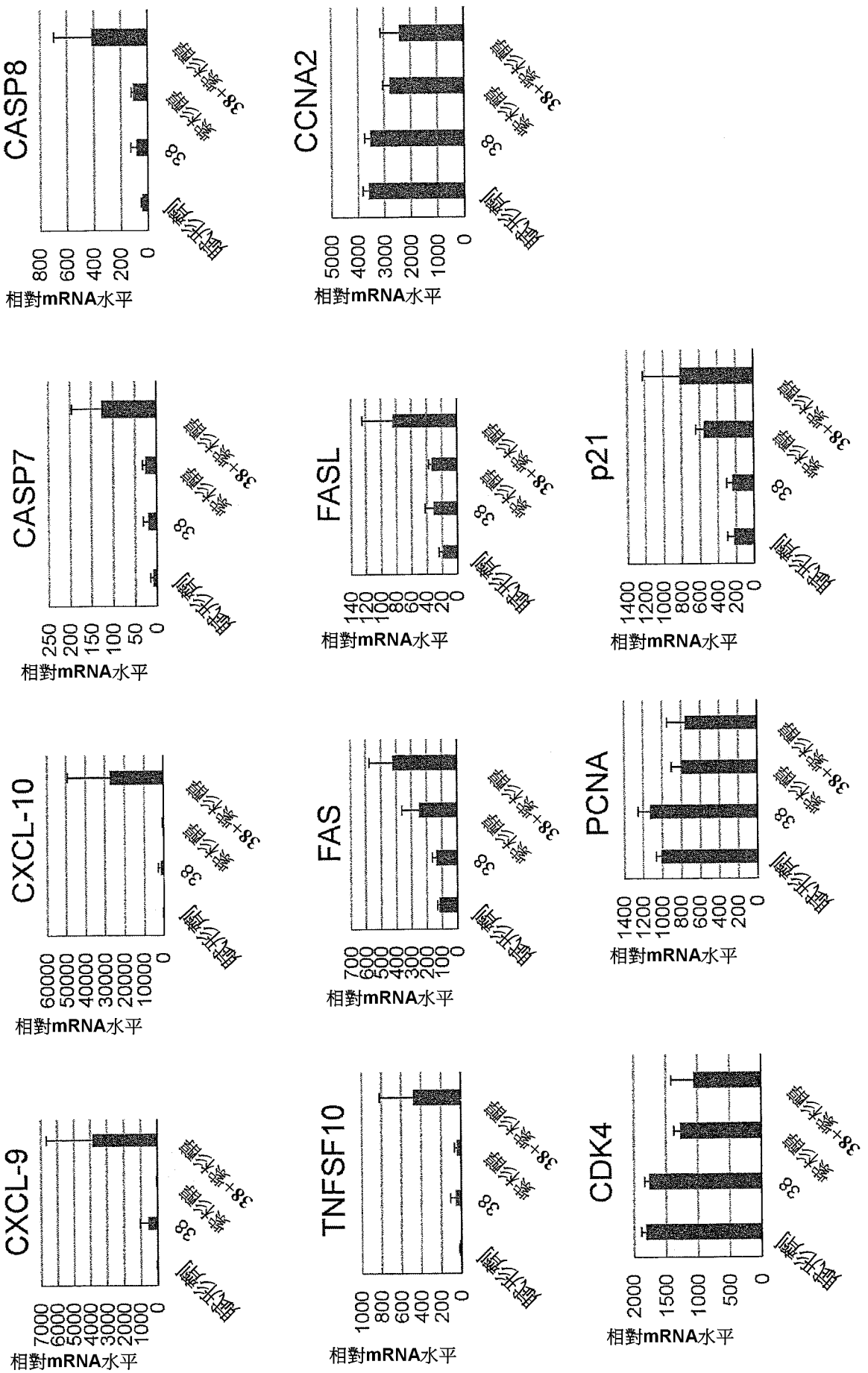
第33圖


血清抗OVA抗體濃度
5,000
4,500
4,000
3,500
3,000
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
nd nd nd nd nd
4 5 6 35 36 37 38 39 31 36 182 30 32 38 32 33 34 62 63 37 70 71 72
野生型（B6N）
mCd3sKO
mCd3sKO, hCD3sTg #1C3
mCd3sKO, hCD3sTg #8I12
hCD3ε Tg #3-1
OVA-IgG1 (x10^2 mU/mL))
OVA-IgE (ng/mL)

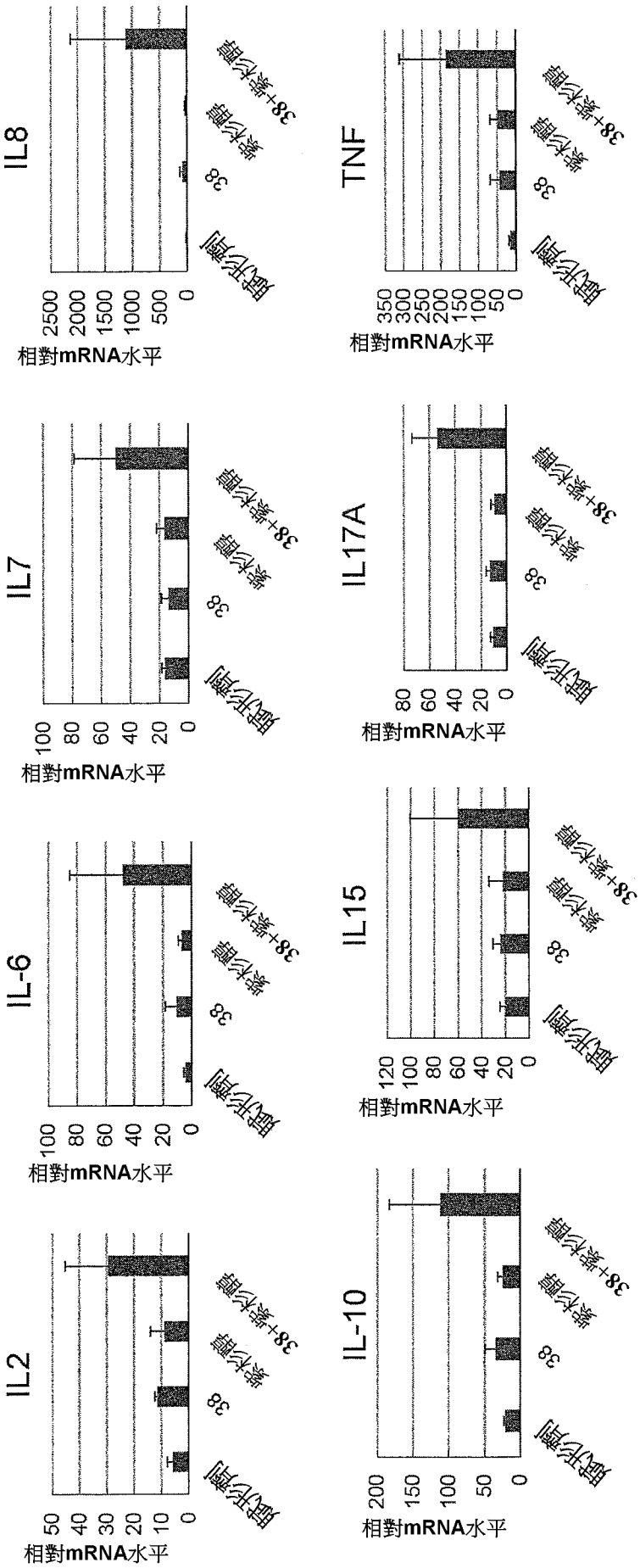
第34圖


CD8a
PD-L1
CTLA4
CD4
IFNγ
LAG3
CD3
PRF1
TIM3
CD45
GZB
PD-1
相對mRNA水平
單形核
38
38+紫杉醇

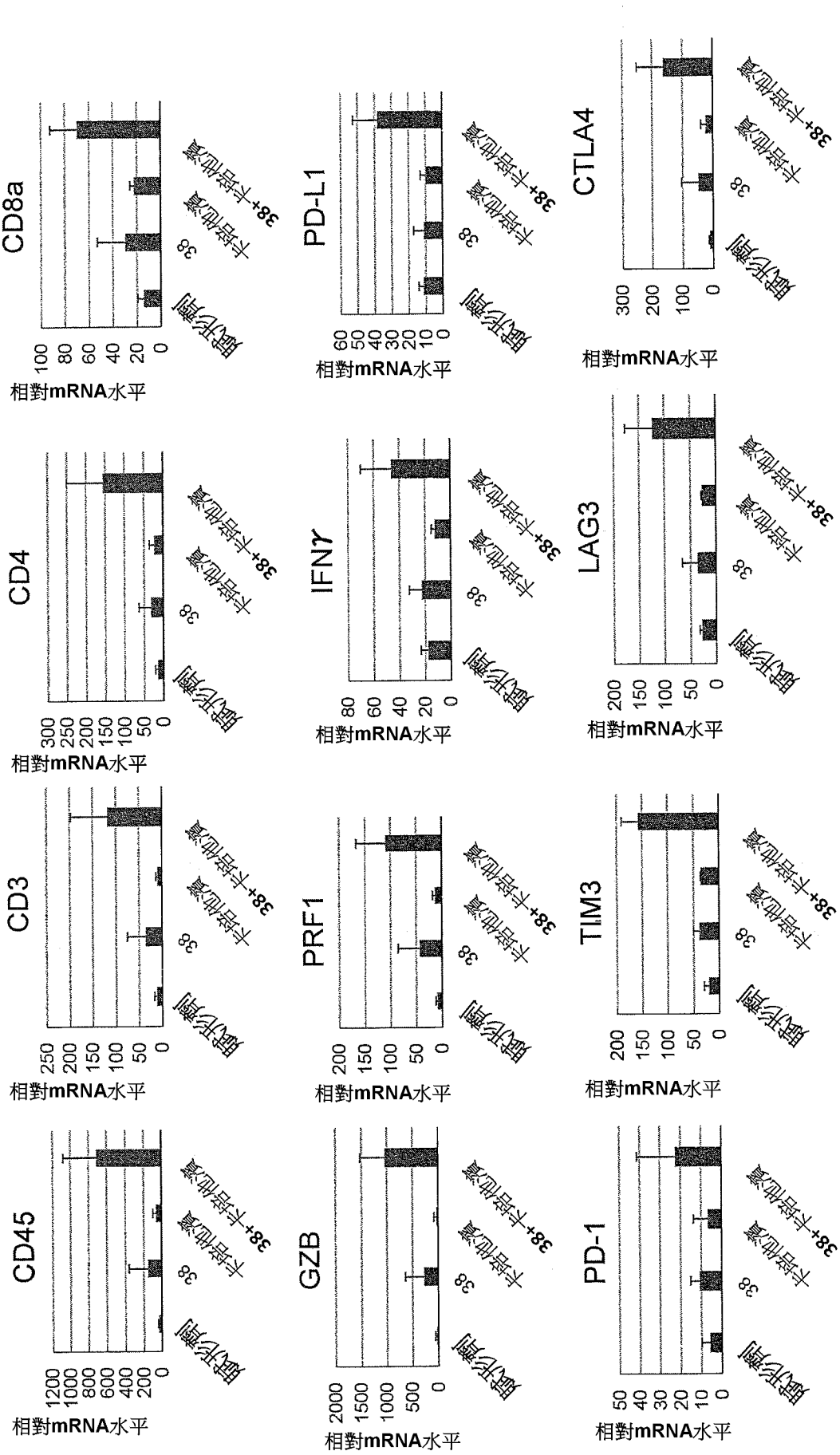
第35-1圖


CASP8
CCNA2
CASP7
FASL
p21
CXCL-10
FAS
PCNA
CXCL-9
TNFSF10
CDK4
相對mRNA水平
無刺激
38
紫杉醇
38+紫杉醇

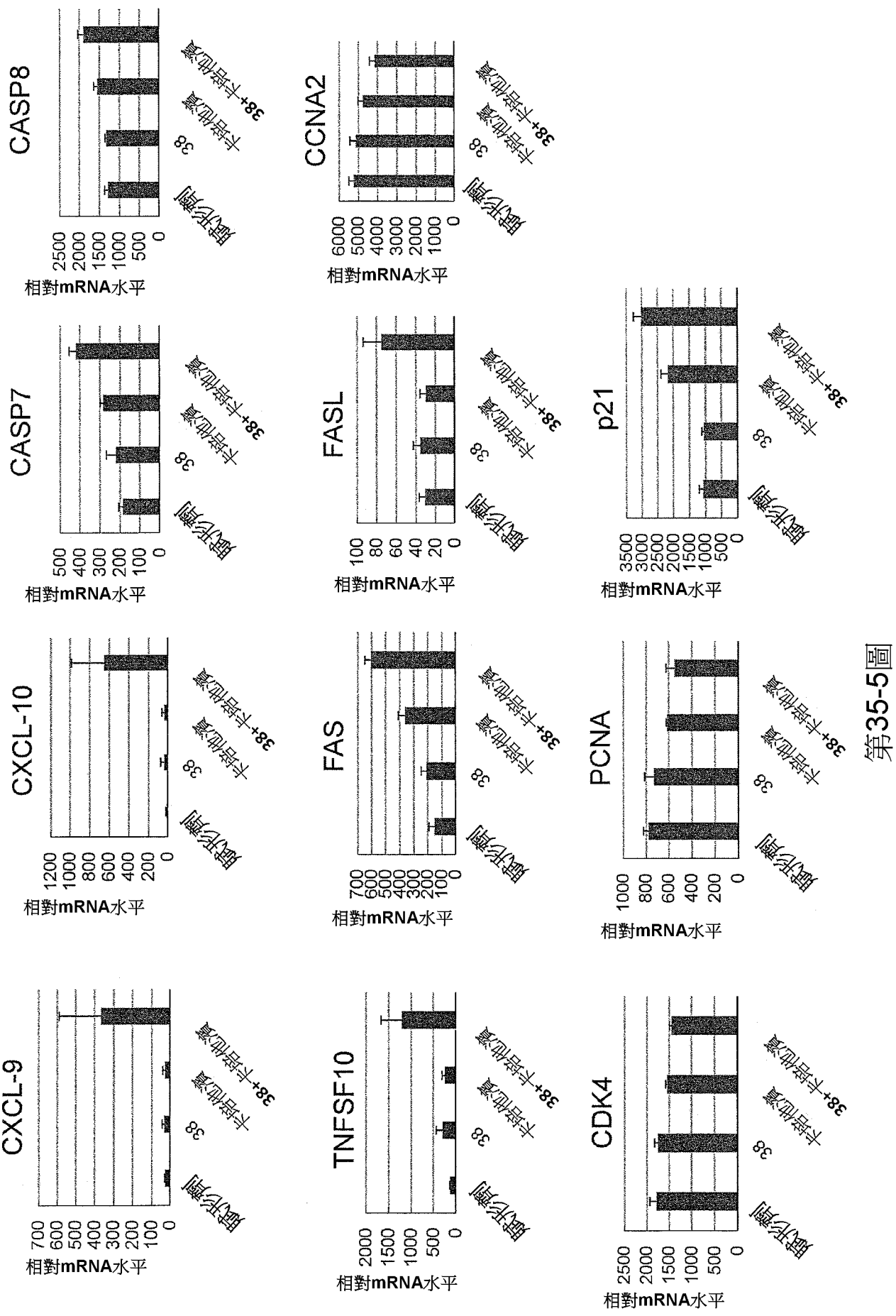
第35-2圖



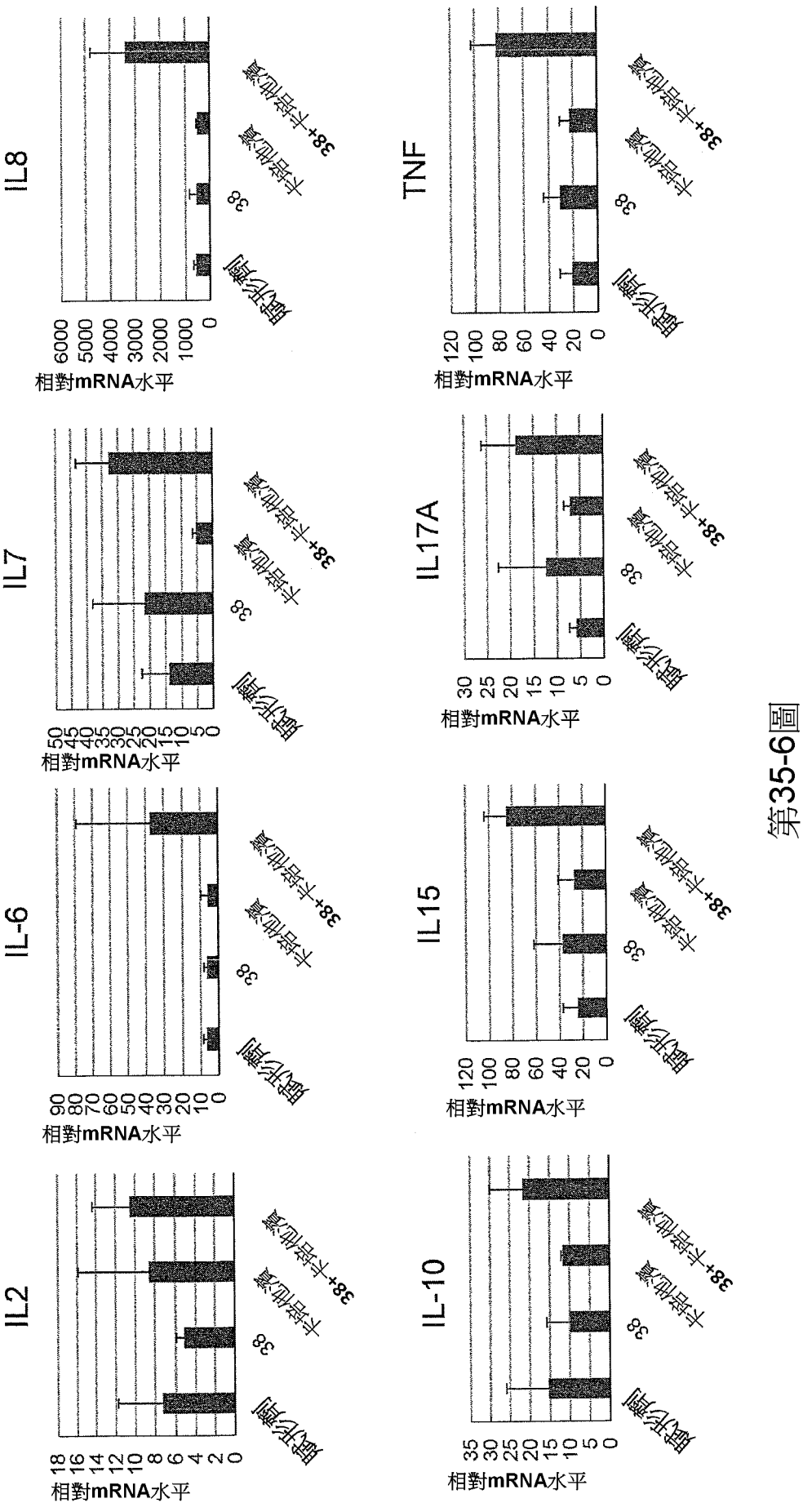
第35-3圖


CD8a
PD-L1
CTLA4
CD4
IFNγ
LAG3
CD3
PRF1
TIM3
CD45
GZB
PD-1
相對mRNA水平
單形核
3B
卡培他濱
3B+卡培他濱

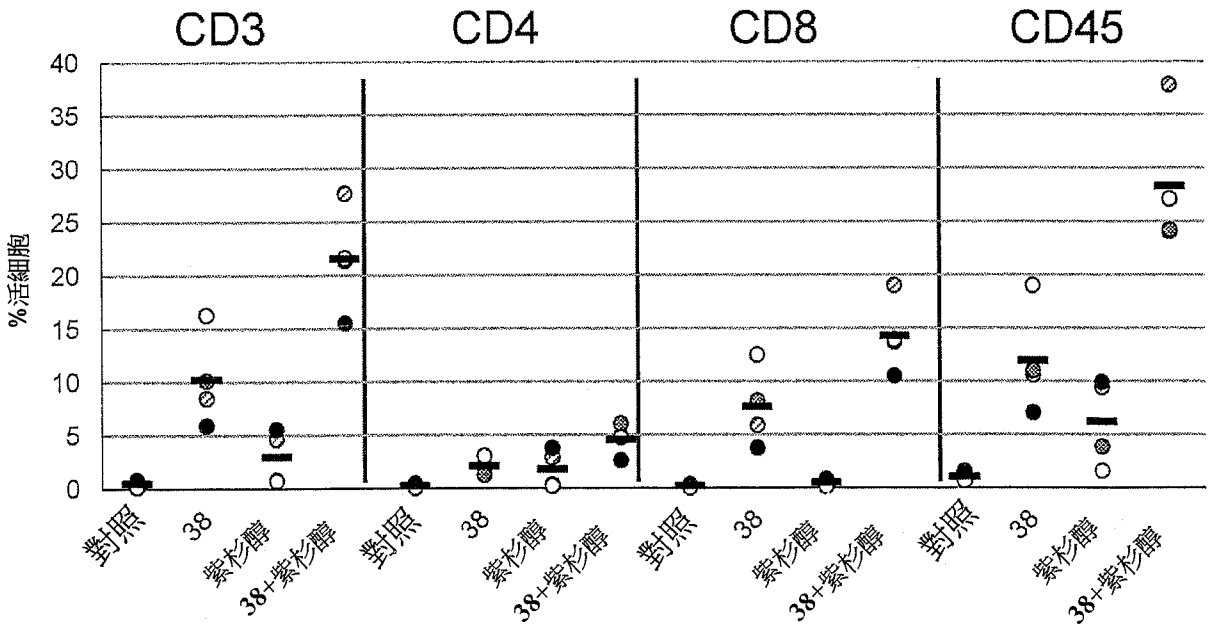
第35-4圖

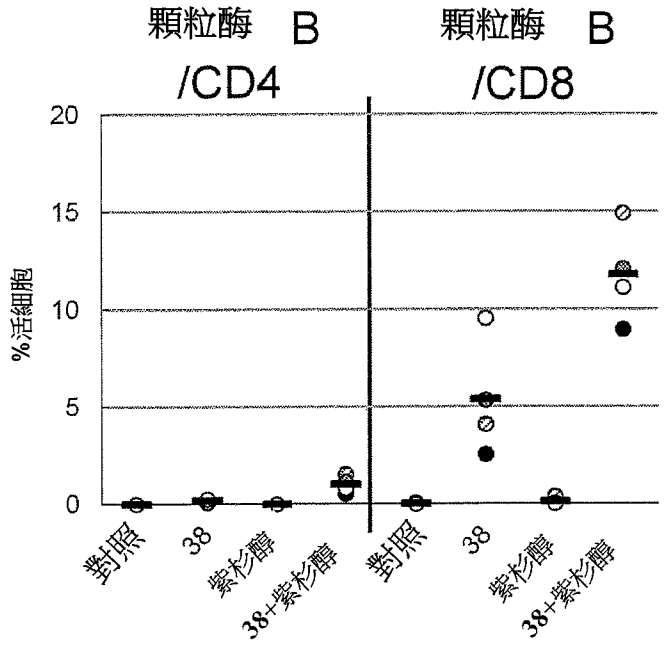

CASP8
CCNA2
CASP7
FASL
p21
CXCL-10
FAS
PCNA
CXCL-9
TNFSF10
CDK4
相對mRNA水平
無形質
38
卡培他濱
38+卡培他濱

第35-5圖

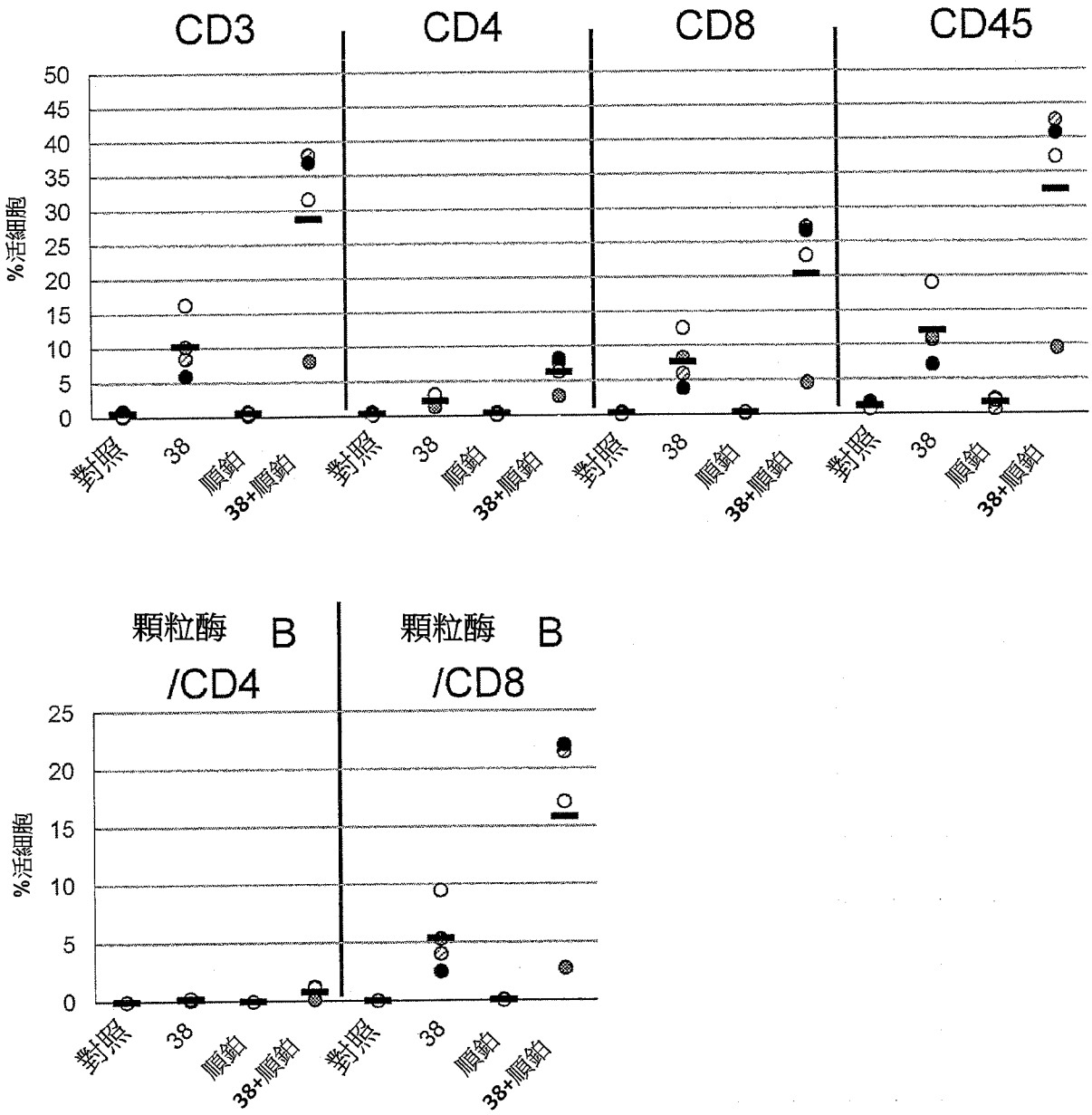

IL8
TNF
IL7
IL17A
IL-6
IL15
IL2
IL-10
相對mRNA水平
無刺激
38
卡介苗感染
38+卡介苗感染

第35-6圖


CD3
CD4
CD8
CD45
%活細胞
40
35
30
25
20
15
10
5
0
對照
38
紫杉醇
38+紫杉醇


顆粒酶 B /CD4
顆粒酶 B /CD8
%活細胞
20
15
10
5
0
對照
38
紫杉醇
38+紫杉醇

第36-1圖


CD3
CD4
CD8
CD45
%活細胞
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
對照
38
順鉑
38+順鉑
顆粒酶 B /CD4
顆粒酶 B /CD8

第36-2圖