202208409

(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 202208409 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110118153 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/47 (2006.01)* *C07K16/18 (2006.01)*
A61K38/17 (2006.01) *A61K39/00 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/19 美國 63/027,150
2020/08/07 美國 63/062,903
2021/01/24 美國 63/140,917

(71)申請人：愛爾蘭商歐薩爾普羅席納有限公司 (愛爾蘭) OTHAIR PROTHENA LIMITED (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：巴柏 羅賓 BARBOUR, ROBIN (US)；金尼 吉因 KINNEY, GENE (US)；薩果 瓦格奈 ZAGO, WAGNER (US)；尼杰 塔爾洛強 S NIJJAR, TARLOCHAN S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：88 項 圖式數：16 共 454 頁

(54)名稱

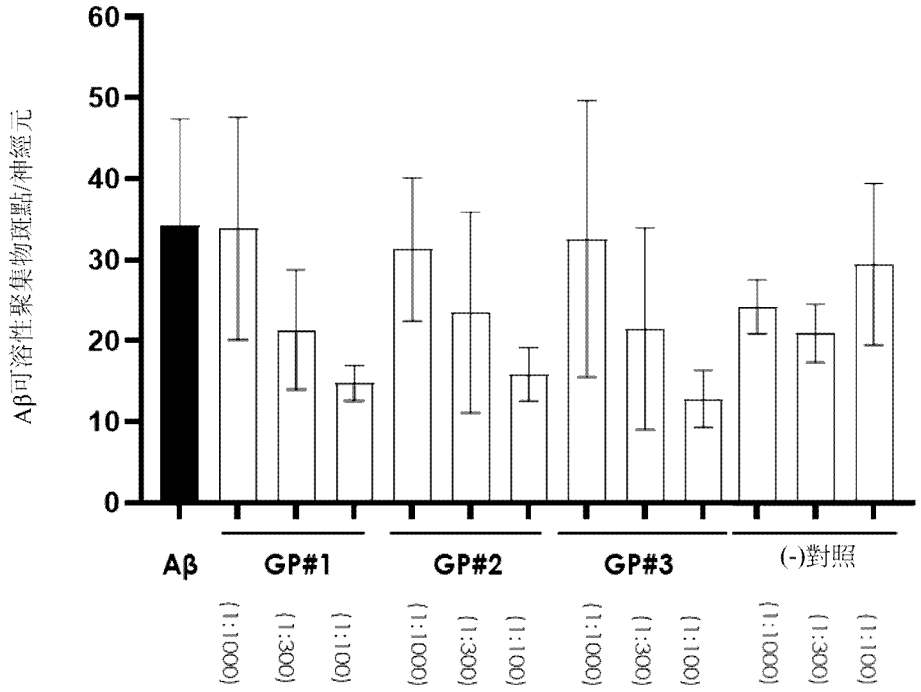
用於治療阿茲海默症之多抗原決定基疫苗

(57)摘要

本發明提供包含β類澱粉蛋白(Aβ)肽及 tau 肽之肽組合物及免疫療法組合物。本發明亦提供治療或預防個體之阿茲海默症或其他具有β類澱粉蛋白沈積之疾病的方法，包括以下方法：在具有阿茲海默症或其他含有 tau 及/或β類澱粉蛋白積聚之疾病或有罹患該等疾病風險之個體中，清除沈積物、抑制或減少 Aβ 及/或 tau 聚集、阻斷神經元吸收、清除類澱粉蛋白及抑制 tau 種粒傳播。該等方法包括向此類患者投與該等包含β類澱粉蛋白(Aβ)肽及 tau 肽之組合物。

The disclosure provides peptide compositions and immunotherapy compositions comprising an amyloid-beta (Aβ) peptide and a tau peptide. The disclosure also provides methods of treating or effecting prophylaxis of Alzheimer's disease or other diseases with beta-amyloid deposition in a subject, including methods of clearing deposits, inhibiting or reducing aggregation of Aβ and/or tau, blocking the uptake by neurons, clearing amyloid, and inhibiting propagation of tau seeds in a subject having or at risk of developing Alzheimer's disease or other diseases containing tau and/or amyloid-beta accumulations. The methods include administering to such patients the compositions comprising an amyloid-beta (Aβ) peptide and a tau peptide.

指定代表圖：


Aβ可溶性聚集物斑點/神經元
60
50
40
30
20
10
0
Aβ
GP#1
GP#2
GP#3
(-)對照
(1:1000)
(1:300)
(1:100)

【圖4A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療阿茲海默症之多抗原決定基疫苗

【英文發明名稱】

MULTIEPITOPE VACCINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

【中文】

本發明提供包含β類澱粉蛋白(Aβ)肽及tau肽之肽組合物及免疫療法組合物。本發明亦提供治療或預防個體之阿茲海默症或其他具有β類澱粉蛋白沈積之疾病的方法，包括以下方法：在具有阿茲海默症或其他含有tau及/或β類澱粉蛋白積聚之疾病或有罹患該等疾病風險之個體中，清除沈積物、抑制或減少Aβ及/或tau聚集、阻斷神經元吸收、清除類澱粉蛋白及抑制tau種粒傳播。該等方法包括向此類患者投與該等包含β類澱粉蛋白(Aβ)肽及tau肽之組合物。

【英文】

The disclosure provides peptide compositions and immunotherapy compositions comprising an amyloid-beta (Aβ) peptide and a tau peptide. The disclosure also provides methods of treating or effecting prophylaxis of Alzheimer's disease or other diseases with beta-amyloid deposition in a subject, including methods of clearing deposits, inhibiting or reducing aggregation of Aβ and/or tau, blocking the uptake by neurons, clearing amyloid, and inhibiting propagation of tau seeds in a subject having or at risk of developing Alzheimer's disease or other diseases containing tau

and/or amyloid-beta accumulations. The methods include administering to such patients the compositions comprising an amyloid-beta (Aβ) peptide and a tau peptide.

【指定代表圖】

圖4A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療阿茲海默症之多抗原決定基疫苗

【英文發明名稱】

MULTIEPITOPE VACCINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於免疫學及醫學之技術領域，且尤其係關於阿茲海默症及蛋白質錯誤摺疊之其他疾病之治療。

【先前技術】

【0002】 阿茲海默症(AD)為引起老年癡呆之進行性疾病。廣義而言，該疾病分為兩種類別：遲發性疾病，其在老年期(65歲以上)發生；及早發性疾病，其在老年期之前，亦即在35歲與60歲之間已發展到一定程度。在兩種類型之疾病中，病理係相同的，但在較早年齡開始之情況下會產生更嚴重及更廣泛之異常。該疾病表徵為腦部中之至少兩種類型的病變，即神經原纖維纏結及老化斑塊。神經原纖維纏結為由圍繞彼此成對扭轉之兩個長絲組成之微管相關tau蛋白的細胞內沈積物。老化斑塊(亦即，類澱粉蛋白斑塊)為在中心處有細胞外類澱粉蛋白沈積物之直徑達150 μm的混亂神經纖維網區域，其藉由腦部組織切片之顯微鏡分析可見。中樞神經系統內類澱粉蛋白斑塊之積聚亦與唐氏症候群(Down's syndrome)及其他認知病症(類澱粉腦血管病變(CAA))及眼部疾病(老年性黃斑部病變)相關。

【0003】 斑塊之主要成分為肽，其稱為Aβ或β類澱粉蛋白肽。Aβ肽

為稱作類澱粉前驅蛋白(APP)之較大跨膜糖蛋白之具有38至43個胺基酸的4 kDa之內部片段。由於不同分泌酵素酶對APP進行蛋白水解加工，發現Aβ主要呈短形式(長度為40個胺基酸)及長形式(長度範圍為42至43個胺基酸)。APP之疏水性跨膜域之一部分見於Aβ之羧基端，且此可能解釋Aβ聚集成斑塊之能力(尤其在長形式之情況下)。腦部中類澱粉蛋白斑塊之積聚最終導致神經元細胞死亡。阿茲海默症表徵為與此類型神經退化相關之認知及身體症狀。

【0004】 據報導在阿茲海默症患者中相對於一般群體以增加之水準出現的另一蛋白質為tau，即神經原纖維纏結之主要成分，其與類澱粉蛋白斑塊一起為阿茲海默症之標誌特徵。tau纏結構成成對出現的直徑量測為10 nm的異常原纖維，其以80 nm之常規週期性按螺旋方式捲繞。神經原纖維纏結內之tau經異常磷酸化(過磷酸化)，其中磷酸酯基團連接至分子上之特異性位點。在阿茲海默症病中，神經原纖維纏結之嚴重侵犯可見於內嗅皮層之II層神經元、海馬體(杏仁核)之CA1及海馬下腳體區，及新皮層之更深層(III、V層及淺表VI)。已知tau病變與認知減退相關。

【0005】 因此，需要預防或治療阿茲海默症之新療法及試劑，尤其是能夠對患者中所存在之Aβ及Tau產生免疫反應的療法及試劑。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，本發明係關於一種多肽，其包括包含來自SEQ ID NO: 01之殘基1至10的3至10個胺基酸的第一肽與包括來自SEQ ID NO: 02之殘基244至400的3至13個胺基酸之第二肽的連接。舉例而言，第二肽可來自tau (SEQ ID NO: 02之殘基244至372)之微管結合區(MTBR)。第一肽可為第二肽之N端或第一肽可為第二肽之C端。另外，第

一肽可包括SEQ ID NO: 3至38或SEQ ID NO: 1002至1057中之一者的胺基酸序列且第二肽可包括SEQ ID NO: 39-56、83-86或146-996中之一者的胺基酸序列。舉例而言，第一多肽可為DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、DAEFR (SEQ ID NO:08)或EFRHD (SEQ ID NO:21)，且第二多肽可為5至13個胺基酸，例如QIVYKPV (SEQ ID NO:39)、EIVYKSV (SEQ ID NO:42)、EIVYKSP (SEQ ID NO:43)、 EIVYKPV (SEQ ID NO:44)、NIKHVP (SEQ ID NO:48)、VKSKIGST (SEQ ID NO:801)、SKIGSTEN (SEQ ID NO:817)、TENLKHQP (SEQ ID NO:695)、ENLKHQPG (SEQ ID NO:689)、SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985)、SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986)或SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988)。

【0007】 在其他實施例中，第一肽及第二肽可藉由可裂解連接子連接，該可裂解連接子可為胺基酸序列。若存在，可裂解肽連接子之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，可裂解肽連接子係1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。舉例而言，連接子可為精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg (SEQ ID NO:69))、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:80)、Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO:81)或Lys-Gly-Lys-Gly (SEQ ID NO:82)。在特

定實施例中，多肽可為DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)、DAEFRHDRREIVYKSV (SEQ ID NO:58)、DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)、DAEFRHDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)、DAEFRHDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)、DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)或DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:1001)。

【0008】在其他實施例中，多肽可包括在多肽之C端部分處或多肽之N端部分連接載體的連接子。若存在，連接子之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。舉例而言，連接子可包括GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS及SSS之胺基酸序列。此外，若存在於C端處，則載體之連接子可包括C端半胱胺酸(C)。或者，若存在於N端處，則載體之連接子可包括N端半胱胺酸(C)。舉例而言，多肽可包括DAEFRHDRRQIVYKPVXXC (SEQ ID NO:70)之胺基酸序列，其中XX及C獨立地為視情況選用的，且若存在，XX可為GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)或KGKG (SEQ ID NO:82)。舉例而言，多肽可包括DAEFRHDRREIVYKSVXXC (SEQ ID NO:79)之胺基酸序列，其中XX及C獨立地為視情況選用的，且若存在，XX可為GG、AA、KK、SS、

GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)及KGKG (SEQ ID NO:82)。

【0009】 在其他實施例中，本發明係關於一種包括本發明之多肽之免疫療法組合物，其中該多肽可連接至載體。該載體可包括血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉類毒素之遺傳修飾之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌(meningococcal)外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白(flagellin)。

【0010】 再者，本發明之實施例係關於一種醫藥調配物，其包括本發明之多肽或免疫療法組合物且包括至少一種佐劑。該佐劑可為氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3去氧醯基化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、QS-18、QS-17、QS-7、TQL1055、完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant)(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。另外，調配物可包括脂質體調配物、稀釋劑或多抗原呈現系統(MAP)。該MAP可包括基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0011】 再者，本發明之實施例係關於一種免疫療法組合物，其包括包含來自SEQ ID NO: 01之前十個N端殘基之3至10個胺基酸殘基的第一肽序列及包含來自SEQ ID NO: 02之殘基244至400之3至13個胺基酸的第二肽序列。第一肽可包括SEQ ID NO: 3至38或SEQ ID NO: 1002至1057

中之一者的胺基酸序列，且第二肽可包括SEQ ID NO: 39至56、SEQ ID NO: 83至86或SEQ ID NO: 146至996中之一者的胺基酸序列。第一肽及第二肽中之每一者可包括在多肽之C端部分處或在多肽之N端部分連接載體的連接子。當存在時，連接子可包括選自GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)及KGKG (SEQ ID NO:82)之胺基酸序列，且可包括C端半胱胺酸(C)。在一些實施例中，在免疫原中之C端殘基為IVYKPV (SEQ ID NO:194)、VYKPV (SEQ ID NO:195)、YKPV (SEQ ID NO:196)、KPV或PV的情況下，連接子為不具有N端甘胺酸(例如GG、GAGA (SEQ ID NO: 80))之胺基酸連接子。該載體可包括血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉類毒素之遺傳修飾之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌蛋白D(HiD)、rEPA (綠膿桿菌外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

【0012】 另外，免疫療法組合物可包括至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或多抗原呈現系統(MAP)。該MAP可包括基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0013】 免疫療法組合物可包括於醫藥組合物中，該醫藥組合物包括免疫療法組合物及至少一種佐劑，諸如氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、QS-18、QS-17、QS-7、TQL1055、完全弗氏佐劑(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸

如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

【0014】 本發明之實施例亦關於編碼本發明之多肽及免疫療法組合物之核酸序列。該等核酸可包括於核酸免疫療法組合物中，該核酸免疫療法組合物包括核酸及至少一種佐劑。

【0015】 在者，本發明之實施例係關於一種用於治療或預防個體之阿茲海默症的方法，及用於在具有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險之個體中抑制或減少Aβ及tau中之至少一者之聚集的方法。該等方法包括向個體投與本發明之免疫療法組合物、核酸免疫療法組合物或醫藥調配物。

【0016】 本發明之方法可包括重複投與至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次或至少六次，且可包括以約21至約28天之間隔重複投與。

【0017】 再者，本發明之方法係關於在動物中誘發免疫反應。該等方法包括以可有效地產生免疫反應之方案向動物投與本發明之多肽、免疫療法組合物、醫藥調配物或核酸免疫療法組合物，該免疫反應包括特異性結合於Aβ、tau或Aβ及tau兩者之抗體。免疫反應可包括特異性結合於Aβ之N端區及/或tau之微管區的抗體。

【0018】 在其他實施例中，本發明係關於一種免疫接種套組，其包括本發明之免疫療法組合物且可包括佐劑，其中該免疫療法組合物可在第一容器中且該佐劑可在第二容器中。

【0019】 再者，本發明係關於一種套組，其包括本發明之核酸免疫療法組合物且可包括佐劑。該核酸可在第一容器中且該佐劑可在第二容器中。

【圖式簡單說明】

【0020】 **圖1**展示比較天竺鼠血漿針對單體Aβ胺基酸1-28 (DAEFRHDSGYEVHHQKLFFAEDVGSNKG；SEQ ID NO:67)、可溶性Aβ聚集物種(Aβ 42)、全長tau及含有含N端生物素之GGGSVQIVYKPVDLS (SEQ ID NO:68)的tau MTBR抗原決定基上的免疫原DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)之幾何平均效價的實驗結果。

【0021】 **圖2A**展示比較天竺鼠血清針對在所有形式之Aβ及全長tau蛋白(DAEFRHD為SEQ ID NO:6；QIVYKPV為SEQ ID NO: 39；DAEFRHDRRQIVYKPV為SEQ ID NO:57)上的單肽免疫原比對本發明之雙肽免疫原的效價的實驗結果。

【0022】 **圖2B**展示比較天竺鼠血清針對在所有形式之Aβ及全長tau蛋白(DAEFRHD為SEQ ID NO:6；QIVYKPV為SEQ ID NO: 39；EIVYKSP為SEQ ID NO:43；DAEFRHDRRQIVYKPV為SEQ ID NO:57)上的單肽免疫原比對本發明之雙肽免疫原的效價的實驗結果。

【0023】 **圖3A**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原9 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO: 59)之天竺鼠的血清(1:300稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0024】 **圖3B**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原9 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO: 59)之天竺鼠的血清(1:300稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0025】 **圖3C**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原9 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO: 59)之天竺鼠的血清

(1:1500稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0026】 **圖3D**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中沒有使用未接種疫苗之天竺鼠的血清(1:300稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0027】 **圖3E**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中沒有使用未接種疫苗之天竺鼠的血清(1:300稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0028】 **圖3F**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中沒有使用未接種疫苗之天竺鼠的血清(1:1500稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0029】 **圖4A**展示來自接種雙免疫原肽DAEFRHDRRQIVYKPVGGC ((SEQ ID NO:59)；免疫原9)之動物的天竺鼠血漿會以劑量依賴性方式抑制Aβ可溶性聚集物結合於初級神經元。

【0030】 **圖4B**展示在來自接種雙免疫原肽DAEFRHDRRQIVYKPVGGC ((SEQ ID NO:59)；免疫原9)之動物的天竺鼠血漿存在或不存在的情況下對初級神經元之Ab染色的實例。

【0031】 **圖5A**展示接種具有各種連接子之雙肽抗原之小鼠產生類似的對Aβ及Tau之效價。

【0032】 **圖5B**展示接種具有Tau序列EIVYKSP (SEQ ID NO:43)之雙肽抗原之小鼠產生對Aβ及Tau之效價。

【0033】 **圖6A**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原19之小鼠的血清(1:1000稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0034】 **圖6B**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原19之小鼠的血清(1:1000稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0035】 **圖6C**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中沒有使用未接種疫苗之小鼠的血清(1:1000稀釋度)對Aβ及Tau病變進行染色。

【0036】 **圖6D**展示在新鮮冷凍之AD腦部組織中使用抗Tau抗體m6H3 (0.1 μg/ml)對Tau病變進行染色。

【0037】 **圖6E**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原9 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO:59)之天竺鼠的血清(1:1500稀釋度)的可比較Tau病變染色。

【0038】 **圖7A及圖7B**展示兩種注射範例中雙Aβ-tau免疫原之效價。經過實驗，對兩種注射時程((**圖7A**)表示0、4、12及24週；(**圖7B**)表示0、8及24週)之Aβ1-28、全長tau及載體CRM蛋白的效價經表示為平均效價+/-SEM。

【0039】 **圖8A**展示針對圖7A之注射時程(亦即，在第2週、第6週、第14週及第26週)在每次注射之後兩週時個別動物對Aβ及tau的效價。

【0040】 **圖8B**展示針對圖7B之注射時程(亦即，在第2週、第14週及第26週)在每次注射之後兩週時個別動物對Aβ及tau的效價。

【0041】 **圖9A**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中，按照四針疫苗接種時程使用接種免疫原15 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO:59)之食蟹獼猴#1001的第26週血漿(1:300稀釋度)進行Aβ及Tau病變染色。

【0042】 **圖9B**展示矩形放大視圖，其指示**圖9A**中之Aβ病變染色。

【0043】 **圖9C**展示矩形放大視圖，其指示**圖9A**中之Tau病變染色。

【0044】 **圖10A**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原15 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO:59)之食蟹獼猴#1003的血清(1:300稀釋度)的Aβ病變染色。

【0045】 **圖10B**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用食蟹獼猴

#1003之血清(1:300稀釋度)進行適度Tau病變染色。

【0046】 **圖11A**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原15 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO:59)之食蟹獼猴#1501之血清(1:300稀釋度)進行Aβ病變染色。

【0047】 **圖11B**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用食蟹獼猴#1501之血清(1:300稀釋度)進行最少Tau病變染色。

【0048】 **圖12A**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中使用接種免疫原15 (DAEFRHDRRQIVYKPVGGC；SEQ ID NO:59)之食蟹獼猴#2501的血清(1:300稀釋度)的Aβ病變染色。

【0049】 **圖12B**展示在新鮮冷凍之人類AD腦部組織中沒有使用食蟹獼猴#2501之血清(1:300稀釋度)進行Tau病變染色。

【0050】 **圖13**展示在第0天、第4週及第8週注射後9週針對雙Aβ-tau構築體DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)、DAEFRHDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)、DAEFRHDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)、DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)及DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:1001)的動物對Aβ及tau之效價。

【0051】 **圖14**展示根據血清自Aβ-tau構築體DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)、DAEFRHDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)、DAEFRHDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)、DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)及

DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:1001)阻斷tau結合於肝素。

【0052】 **圖15A**展示根據血清自DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC構築體(SEQ ID NO:997)競爭tau。

【0053】 **圖15B**展示根據血清自DAEFRHDRRSKIGSTENGGC構築體(SEQ ID NO:998)競爭tau。

【0054】 **圖15C**展示根據血清自DAEFRHDRRTENLKHQPGGC構築體(SEQ ID NO:999)競爭tau。

【0055】 **圖15D**展示根據血清自DAEFRHDRRENLKHQPGGGC構築體(SEQ ID NO:1000)競爭tau。

【0056】 **圖15E**展示根據血清自DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC構築體(SEQ ID NO:1001)競爭tau。

【0057】 **圖15F**展示根據血清自對照競爭tau。

【0058】 圖**15G**展示根據血清自DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC構築體(SEQ ID NO:1001)競爭tau。

【0059】 **圖16A**展示Aβ/Tau雙疫苗小鼠血清2.3_031521 (1:300)，即用DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)染色之實例。

【0060】 **圖16B**展示Aβ/Tau雙疫苗小鼠血清3.1_031521 (1:300)，即用DAEFRHDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)染色之實例。

【0061】 **圖16C**展示Aβ/Tau雙疫苗小鼠血清8.4_031521 (1:300)，即用DAEFRHDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)染色之實例。

【0062】 **圖16D**展示Aβ/Tau雙疫苗小鼠血清9.2_031521 (1:300)，即用DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)染色之實例。

【0063】 **圖16E**展示Aβ/Tau雙疫苗小鼠血清11.1_031521 (1:300)，即用DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO: 1001)染色之實例。

【實施方式】

相關申請案

【0064】 本申請案主張2021年1月24日申請之美國臨時專利申請案第63/140,917號、2020年8月7日申請之美國臨時專利申請案第63/062,903號及2020年5月19日申請之美國臨時專利申請案第63/027,150號之權益，其各自以全文引用的方式併入本文中。

【0065】 本發明提供包含β類澱粉蛋白(Aβ)肽及tau肽之肽組合物及免疫療法組合物。本發明亦提供治療或預防個體之阿茲海默症或其他具有β類澱粉蛋白沈積之疾病的方法，包括以下方法：在具有阿茲海默症或其他含有tau及/或β類澱粉蛋白積聚之疾病或有罹患該等疾病之風險之個體中清除沈積物及預防沈積物形成、抑制或減少Aβ及/或tau之聚集、阻斷由神經元進行之Aβ及/或tau之結合及/或吸收、抑制細胞間之tau物種傳輸及抑制腦部區域之間的病變傳播。該等方法包括向此類患者投與包含β類澱粉蛋白(Aβ)肽及tau肽之組合物。

【0066】 多個術語定義於下文中。除非上下文另外明確規定，否則如本文所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參照物。舉例而言，術語「一種化合物」或「至少一種化合物」可包括複數種化合物，包含其混合物。

【0067】 除非另外自上下文顯而易見，否則術語「約」涵蓋非實質變量，諸如所陳述之值之標準量測誤差邊際(例如SEM)內的值。舉例而

言，如本文中所使用之術語「約」在指代諸如參數、量、持續時間之可量測值時，可涵蓋+/-10%或更少、+/-5%或更少、或+/-1%或更少或來自給定值之變化。對值之範圍的指定包括該範圍內或界定該範圍之所有整數，及由該範圍內之整數界定的所有子範圍。如本文所用，統計顯著性意謂 $p \leq 0.05$。

【0068】「包含(comprising)」或「包括(including)」一或多個所敍述要素之組合物或方法可包括未具體敍述之其他要素。舉例而言，「包含(comprises)」或「包括(includes)」多肽序列之組合物可含有單獨或與其他序列或成分組合之序列。

【0069】若個體具有至少一種已知風險因子(例如，年齡、遺傳、生化、家族史及情境暴露)，則該個體患上疾病之風險增加，從而使具有該風險因子之個體罹患疾病之風險在統計學上顯著大於不具有該風險因子之個體。

【0070】術語「患者」包括接受預防性或治療性處理之人類及其他哺乳動物個體，包括未經治療之個體。如本文所用，術語「個體」或「患者」係指需要治療之任何單一個體，包括其他哺乳動物個體，諸如人類、牛、狗、天竺鼠、兔等等。亦意欲包括為個體的為不顯示任何疾病臨床徵象之參與臨床研究試驗之個體，或參與流行病研究之個體，或用作對照之個體。

【0071】術語「疾病」係指削弱生理功能之任何異常病狀。該術語廣泛地用於涵蓋任何病症、疾病、異常、病變、噁心、病狀或其中生理功能削弱之症候群，與病因之性質無關。

【0072】術語「症狀」係指如個體所感知到之疾病(諸如步態改變)

的主觀跡象。「徵象」係指如醫師所觀測到之疾病的客觀證據。

【0073】 如本文所用，術語「治療(treat/treatment)」係指緩解或改良與疾病相關之一或多種症狀或效果，預防、抑制或延遲疾病之一或多種症狀或效果的發作，降低疾病之一或多種症狀或效果之嚴重性或頻率及/或增強或趨向如本文所描述之所需結果。

【0074】 如本文所用，術語「預防(prevention/prevent/preventing)」係指在疾病發作之前，在已存在或不存在Aβ及/或tau病變之情況下(初級及次級預防)，使個體接觸本發明之肽或免疫療法組合物(例如向其投與)，從而與個體未接觸該肽或免疫療法組合物的情況相比延遲臨床症狀之發作及/或在疾病發作之後緩解疾病之症狀，且該術語並非係指完全抑止疾病之發作。在一些情況下，在投與本發明之肽或免疫療法組合物之後的有限時間內可進行預防。在其他情況下，可在包含投與本發明之肽或免疫療法組合物的治療方案之持續時間內進行預防。

【0075】 如本文所用，術語「降低(reduction/reduce/reducing)」係指減少個體或個體組織中存在的Aβ及/或tau之量，或抑止個體或個體組織中存在的Aβ及/或tau之量的增加，其涵蓋減少個體或個體組織中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加(例如，減小增加速率)。在某些實施例中，減少在個體中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加(例如減小增加速率)係指減少在個體之中樞神經系統(CNS)中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加。在某些實施例中，減少在個體中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加(例如減小增加速率)係指減少在個體之周邊(例如周邊

循環系統)中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加。在某些實施例中，減少在個體中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加(例如減小增加速率)係指減少在個體之腦部中存在、積聚、聚集或沈積的Aβ及/或tau之量或抑止該量增加。在一些實施例中，減少之Aβ及/或tau為病理性形式之Aβ (例如β類澱粉蛋白肽(Aβ)之細胞外斑塊沈積物、神經炎類澱粉蛋白斑塊)及/或tau (例如tau之神經原纖維纏結，營養不良性神經炎)。在又其他實施例中，神經退化性疾病之病理性指標減少。

【0076】 術語「抗原決定基」或「抗原決定子」係指在抗原上B細胞及/或T細胞對其作出反應之位點，或係指抗體所結合之抗原上之位點。抗原決定基可由相鄰胺基酸或非相鄰胺基酸形成，該等胺基酸因蛋白質之三級摺疊而毗鄰。由鄰接胺基酸形成的抗原決定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成的抗原決定基通常在用變性溶劑處理後消失。抗原決定基通常以獨特的空間構形包括至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個或至少13個胺基酸。測定抗原決定基之空間構形的方法包括例如x射線晶體學及2維核磁共振。參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66卷, Glenn E. Morris編(1996)。

【0077】 「免疫原性劑」或「免疫原」或「抗原」能夠在視情況與佐劑一起向動物投與後誘導針對本身之或針對本身之經修飾/經加工型式之免疫反應。術語「免疫原性劑」或「免疫原」或「抗原」係指包含肽、多肽或蛋白質之化合物或組合物，當以適當量(「免疫原性有效量」)投與時，該肽、多肽或蛋白質具有「抗原性」或「免疫原性」，亦即能夠誘

導、引出、增強或促進細胞及/或體液免疫反應且能夠被該反應之產物(T細胞、抗體)識別。免疫原可為肽或兩種或更多種相同或不同肽之組合，其包括至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個或至少13個呈線性或空間構形之胺基酸。

【0078】 免疫原當單獨或以組合形式給出、或與另一物質連接或融合(其可一次性或經若干時間間隔投與)時可為有效的。免疫原性劑或免疫原可包括與如本文所描述之載體連接的抗原肽或多肽。

【0079】 編碼抗原肽或多肽之核酸(諸如DNA或RNA)稱為「DNA[或RNA]免疫原」，因為所編碼之肽或多肽在投與該DNA或RNA之後在活體內表現。該肽或多肽可由疫苗載體以重組方式表現，該疫苗載體可為裸DNA或RNA，其包含可操作地連接於啟動子(例如，如本文所描述之表現載體或卡匣)之肽或多肽編碼序列。

【0080】 術語「佐劑」係指當與抗原一起投與時加強對抗原之免疫反應，但當單獨投與時不產生對抗原之免疫反應的化合物。佐劑可藉由若干機制，包括例如淋巴球募集、B細胞及/或T細胞之刺激及巨噬細胞之刺激來加強免疫反應。佐劑可為天然化合物、天然化合物的經修飾型式或衍生物、或合成化合物。

【0081】 術語「肽」及「多肽」在本文中可互換使用且係指兩個或更多個連續胺基酸之鏈。若區分且當進行區分時，則上下文應使意義清楚。舉例而言，若使本文所描述之兩種或更多種肽接合以製備二聚肽或多聚肽，則可使用多肽指示「多(poly)」或「超過一種」肽。

【0082】 術語「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑、賦形劑、佐

劑或助劑與醫藥調配物之其他成分相容且對其受體實質上無害。

【0083】 術語「免疫療法」或「免疫反應」係指產生針對受體中之Aβ及/或tau肽的有益的體液(抗體介導)反應及/或細胞(由抗原特異性T細胞或其分泌產物介導)反應。此類反應可為藉由投與免疫原(例如Aβ及/或tau肽)誘導之主動反應。細胞免疫反應係由多肽抗原決定基與I類或II類MHC分子結合之呈現以活化抗原特異性$CD4^+$ T輔助細胞及/或$CD8^+$細胞毒性T細胞來引發。反應亦可涉及單核球、巨噬細胞、NK細胞、嗜鹼性球、樹突狀細胞、星形膠質細胞、小神經膠質細胞、嗜酸性球或先天性免疫之其他組分的活化。細胞介導之免疫反應的存在可藉由增殖分析($CD4^+$ T細胞)或CTL (細胞毒性T淋巴細胞)分析來測定。體液及細胞反應對免疫原之保護或治療作用之相對貢獻可藉由分別自經免疫之同基因型動物分離抗體及T細胞且量測第二個體中之保護或治療作用來區分。

【0084】 β類澱粉蛋白(Aβ)

【0085】 Aβ(在本文中亦稱為β類澱粉蛋白肽或Aβ (Abeta))肽為APP之具有38至43個胺基酸的約4 kDa之內部片段(Aβ39、Aβ40、Aβ41、Aβ42及Aβ43)。例如，Aβ40由APP之殘基672至711組成且Aβ42由APP之殘基673至713組成。作為在活體內或原位由不同分泌酵素酶對APP進行蛋白水解加工之結果，Aβ主要見於「短形式」(長度為40個胺基酸)及「長形式」(長度範圍為42至43個胺基酸)。如本文所描述，抗原決定基或抗原決定子位於Aβ肽之N端內，且包括在Aβ之胺基酸1-10及12-25內的殘基，例如來自Aβ之殘基1-3、1-4、1-5、1-6、1-7或3-7、2-4、2-5、2-6、2-7或2-8、Aβ之殘基3-5、3-6、3-7、3-8或3-9、 或Aβ之殘基4-7、4-8、4-9或4-10、 殘 基12-24、12-23、12-22、13-25、13-24、13-23、13-22、14-

25、14-24、14-23、14-22、15-25、15-24、15-23或15-22。例如，來自Aβ42之殘基12-17、12-18、12-19、12-20、12-21、13-17、13-18、13-19、13-20、13-21、13-22、14-17、14-18、14-19、14-20、14-21、14-22、14-23、15-17、15-18、15-19、15-20、15-21、15-22、15-23或15-24。抗原決定基或抗原決定子之其他實例包括Aβ42之殘基16-18、16-19、16-20、16-21、16-22、16-23、16-24、16-25、17-19、17-20、17-21、17-22、17-23、17-24或17-25。抗原決定子或抗原決定子之其他實例包括Aβ42之殘基18-20、18-21、18-22、18-23、18-24、18-25、19-21、19-22、19-23、19-24、19-25、20-22、20-23、20-24、20-25、21-23、21-24或21-25。

【0086】 Aβ (Abeta)為阿茲海默症之特徵斑塊之主要組分。Aβ藉由兩種酶(稱為β及γ分泌酶)對較大蛋白質APP之加工而產生。與阿茲海默症相關之APP中的已知突變在接近β分泌酶或γ分泌酶之位點或在Aβ內發生。APP之疏水性跨膜域之一部分見於Aβ之羧基端，且此可能解釋Aβ聚集成斑塊之能力(尤其在長形式之情況下)。腦部中類澱粉蛋白斑塊之積聚最終導致神經元細胞死亡。阿茲海默症表徵為與此類型神經退化相關之身體症狀。

【0087】 **Tau**

【0088】 tau為分子量為約50,000之蛋白質，其通常存在於神經軸突或其類似物中，且有助於微管穩定性。tau蛋白(或τ蛋白)為一組六個由基因MAPT (微管相關蛋白tau)之替代性剪接產生的高度可溶性蛋白質同功異型物。其主要作用於維持微管在軸突中之穩定性且在中樞神經系統(CNS)之神經元中為豐富的。其在別處較不常見，但亦在CNS星形膠質細

胞及寡樹突神經膠質細胞中以極低水準表現。神經系統之病變及癡呆(諸如阿茲海默症及帕金森氏病)與已變成過磷酸化之不溶性聚集物(稱為神經原纖維纏結)之tau蛋白相關。病原性tau物種經由直接結合至細胞及/或在細胞內積聚及/或引發錯誤摺疊過程(接種)而導致毒性作用，且可經由細胞至細胞傳遞自一個細胞傳播至另一細胞。毒性亦可因神經原纖維纏結(NFT)發生，其導致細胞死亡及認知減退。其他tau蛋白病包括例如進行性核上麻痹、皮質基底核症候群、部額顳葉型癡呆及慢性創傷性腦病。

【0089】 免疫原之Aβ/Tau多肽

【0090】 用於主動免疫接種之藥劑可在患者中誘導免疫反應且可充當免疫療法。用於主動免疫接種之藥劑可為例如用於在實驗動物中產生單株抗體之相同類型之免疫原，且可包括來自Aβ及/或tau肽區之3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13個或更多個相鄰胺基酸。

【0091】 在本發明之一些實施例中，Aβ/tau免疫原可包括包含來自Aβ (SEQ ID NO: 01)之N端序列之殘基1至10或12至25的3至10個胺基酸的Aβ肽與包含來自長型tau (SEQ ID NO: 02)之殘基244至400的3至10個胺基酸的tau肽的連接。舉例而言，tau肽可包含來自tau之微管結合區的3至13個胺基酸(SEQ ID NO: 02之殘基344至372)。

【0092】 在本發明之一些實施例中，Aβ肽可包括來自DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (SEQ ID NO:01)之殘基1至10或12至25的3至10個胺基酸。舉例而言，Aβ肽係選自以下：

DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03)、

DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04)、

DAEFRHDS (SEQ ID NO:05)、

DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、

DAEFRH (SEQ ID NO:07)、

DAEFR (SEQ ID NO:08)、

DAEF (SEQ ID NO:09)、

DAE (SEQ ID NO:10)、

AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11)、

AEFRHDSG (SEQ ID NO:12)、

AEFRHDS (SEQ ID NO:13)、

AEFRHD (SEQ ID NO:14)、

AEFRH (SEQ ID NO:15)、

AEFR (SEQ ID NO:16)、

AEF (SEQ ID NO:17)、

EFRHDSGY (SEQ ID NO:18)、

EFRHDSG (SEQ ID NO:19)、

EFRHDS (SEQ ID NO:20)、

EFRHD (SEQ ID NO:21)、

EFRH (SEQ ID NO:22)、

EFR (SEQ ID NO:23)、

FRHDSGY (SEQ ID NO:24)、

FRHDSG (SEQ ID NO:25)、

FRHDS (SEQ ID NO:26)、

FRHD (SEQ ID NO:27)、

FRH (SEQ ID NO:28)、

RHDSGY (SEQ ID NO:29)、

RHDSG (SEQ ID NO:30)、

RHDS (SEQ ID NO:31)、

RHD (SEQ ID NO:32)、

HDSGY (SEQ ID NO:33)、

HDSG (SEQ ID NO:34)、

HDS (SEQ ID NO:35)、

DSGY (SEQ ID NO:36)、

DSG (SEQ ID NO:37)、

SGY (SEQ ID NO:38)、

VHHQKLVFFA (SEQ ID NO:1002)、

VHHQKLVFF (SEQ ID NO:1003)、

VHHQKLVF (SEQ ID NO:1004)、

VHHQKLV (SEQ ID NO:1005)、

VHHQKL (SEQ ID NO:1006)、

HHQKLVFFAE (SEQ ID NO:1007)、

HHQKLVFFA (SEQ ID NO:1008)、

HHQKLVFF (SEQ ID NO:1009)、

HHQKLVF (SEQ ID NO:1010)、

HHQKLV (SEQ ID NO:1011)、

HHQKL (SEQ ID NO:1012)、

HQKLVFFAED (SEQ ID NO:1013)、

HQKLVFFAE (SEQ ID NO:1014)、

HQKLVFFA (SEQ ID NO:1015)、

HQKLVFF (SEQ ID NO:1016)、

HQKLVF (SEQ ID NO:1017)、

HQKLV (SEQ ID NO:1018)、

HQKL (SEQ ID NO:1019)、

QKLVFFAEDV (SEQ ID NO:1020)、

QKLVFFAED (SEQ ID NO:1021)、

QKLVFFAE (SEQ ID NO:1022)、

QKLVFFA (SEQ ID NO:1023)、

QKLVFF (SEQ ID NO:1024)、

QKLVF (SEQ ID NO:1025)、

QKLV (SEQ ID NO:1026)、

QKL (SEQ ID NO:1027)、

KLVFFAEDVG (SEQ ID NO:1028)、

KLVFFAEDV (SEQ ID NO:1029)、

KLVFFAED (SEQ ID NO:1030)、

KLVFFAE (SEQ ID NO:1031)、

KLVFFA (SEQ ID NO:1032)、

KLVFF (SEQ ID NO:1033)、

KLVF (SEQ ID NO:1034)、

KLV (SEQ ID NO:1035)、

LVFFAEDVG (SEQ ID NO:1036)、

LVFFAEDV (SEQ ID NO:1037)、

LVFFAED (SEQ ID NO:1038)、

LVFFAE (SEQ ID NO:1039)、

LVFFA (SEQ ID NO:1040)、

LVFF (SEQ ID NO:1041)、

LVF (SEQ ID NO:1042)、

VFFAEDVG (SEQ ID NO:1043)、

VFFAEDV (SEQ ID NO:1044)、

VFFAED (SEQ ID NO:1045)、

VFFAE (SEQ ID NO:1046)、

VFFA (SEQ ID NO:1047)、

VFF (SEQ ID NO:1048)、

FFAEDVG (SEQ ID NO:1049)、

FFAEDV (SEQ ID NO:1050)、

FFAED (SEQ ID NO:1051)、

FFAE (SEQ ID NO:1052)、

FFA (SEQ ID NO:1053)、

FAEDVG (SEQ ID NO:1054)、

FAEDV (SEQ ID NO:1055)、

FAED (SEQ ID NO:1056)，及

FAE (SEQ ID NO:1057)。

【0093】在某些實施例中，Aβ肽為DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、DAEFR (SEQ ID NO:08)或EFRHD (SEQ ID NO:21)。

【0094】 tau肽可對應於包含來自SEQ ID NO: 02之殘基244至400之3至13個胺基酸的肽。在一些實施例中，片段未經磷酸化。在一些實施例中，片段經磷酸化。在一些實施例中，tau肽包含由共同模體(Q/E)IVYK(S/P) (SEQ ID NO:996)表示之胺基酸序列。在一些實施例中，tau肽包含由共同模體KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO: 995)表示之胺基酸序列，其中X為任何胺基酸。在一些實施例中，tau肽選自SEQ ID NO: 146-996。在一些實施例中，該tau肽係選自以下：

QIVYKPV (SEQ ID NO:39)、

QIVYKP (SEQ ID NO:40)、

QIVYKSV (SEQ ID NO:41)、

EIVYKSV (SEQ ID NO:42)、

QIVYKS (SEQ ID NO:83)、

EIVYKSP (SEQ ID NO:43)、

EIVYKS (SEQ ID NO:84)、

EIVYKPV (SEQ ID NO:44)、

EIVYKP (SEQ ID NO:85)、

IVYKSPV (SEQ ID NO:45)、

IVYK (SEQ ID NO:46)、

CNIKHVPG (SEQ ID NO:86)、

CNIKHVP (SEQ ID NO:47)、

NIKHVP (SEQ ID NO:48)、

HVPGGG (SEQ ID NO:49)、

HVPGG (SEQ ID NO:50)、

HKPGGG (SEQ ID NO:51)、

HKPGG (SEQ ID NO:52)、

KHVPGGG SEQ ID NO:53)、

KHVPGG (SEQ ID NO:54)、

HQPGGG (SEQ ID NO:55)、

HQPGG (SEQ ID NO:56)

VKSKIGST (SEQ ID NO:801)、

SKIGSTEN (SEQ ID NO:817)、

TENLKHQP (SEQ ID NO:695)、

ENLKHQPG (SEQ ID NO:689)、

SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985)、

SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986)，及

SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988)。

【0095】 在一些實施例中，Aβ及tau肽連接形成雙Aβ/Tau多肽。Aβ肽及tau肽可藉由肽內連接子連接。舉例而言，多肽連接子位於第一肽之C端與第二肽之N端之間。在具有或不具有肽內連接子的情況下，Aβ肽及tau肽可以任何次序定位於雙Aβ/tau多肽中。舉例而言，Aβ肽可定位於雙多肽之N端部分處，且tau肽可定位於雙多肽之C端部分處。或者，tau肽可定位於雙多肽之N端部分處，且Aβ肽可定位於tau肽之雙多肽側的C端部分處。本文中所提及之第一肽或第二肽並不意欲表明Aβ肽或tau肽在免疫原之多肽中的次序。

【0096】 此外，Aβ肽、tau肽或雙Aβ-tau多肽之C端部分可包括用於將肽或多肽結合至載體之連接子。將肽或雙多肽偶合至載體之連接子可包

括例如在肽或雙多肽與載體之間的GG、GGG、KK、KKK、AA、AAA、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)、KGKG (SEQ ID NO:82)及其類似物，且可進一步包括C端或N端半胱胺酸以提供短肽連接子(例如G-G-C-、K-K-C-、A-A-C-或S-S-C-)。在一些實施例中，在免疫原中之C端殘基為IVYKPV (SEQ ID NO:194)、VYKPV (SEQ ID NO:195)、YKPV (SEQ ID NO:196)、KPV或PV的情況下，連接子為不具有N端甘胺酸(例如GG、GAGA (SEQ ID NO: 80))之胺基酸連接子。在一些實施例中，該連接子包含胺基酸序列，即AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、AGAG (SEQ ID NO:81)、GG、GGG、GAGA (SEQ ID NO:80)及KGKG (SEQ ID NO:82)中之任一者。在一些實施例中，Aβ肽、tau肽及雙Aβ/tau多肽中之任一者可包括不含間隔子之C端半胱胺酸。在一些實施例中，Aβ肽、tau肽及雙Aβ/tau多肽中之任一者可包括不含間隔子之N端半胱胺酸。

【0097】 當Aβ肽與tau多肽連接形成雙Aβ/tau多肽時，連接子可為可裂解連接子。如本文所用，術語「可裂解連接子」係指在抗原肽之間的任何連接子，其促進或以其他方式使得Aβ肽及tau肽比不具有此類可裂解連接子之等效肽更易於藉由裂解(例如，藉由肽鏈內切酶、蛋白酶、低pH或可在抗原呈現細胞內或周圍進行的任何其他方式)來彼此分離且由此更易於藉由抗原呈現細胞加工。在一些組合物中，可裂解連接子為蛋白酶敏感性二肽或寡肽可裂解連接子。在某些實施例中，可裂解連接子對藉由蛋白酶之胰蛋白酶家族之蛋白酶裂解敏感。在一些組合物中，可裂解連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg；SEQ ID NO:69)、纈胺酸-

瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)及KGKG (SEQ ID NO:82)。在一些組合物中，可裂解連接子為精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)。

【0098】 在本發明之一些實施例中，雙Aβ/tau多肽包含選自以下之胺基酸序列：DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)或DAEFRHDRREIVYKSV (SEQ ID NO:58)或DAEFRHDRRQIVYKPVXXC (SEQ ID NO:70)，其中XX及C端半胱胺酸各自獨立地為視情況選用的或為DAEFRHDRREIVYKSVXXC (SEQ ID NO:79)，其中XX及C獨立地為視情況選用的，且若存在，XX可為GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)及KGKG (SEQ ID NO:82)。

【0099】 在一些實施例中，雙Aβ/tau多肽如下：

[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]-[連接子2]-[Cys]，

其中，若[第一肽]為Aβ肽，則[第二肽]為tau肽，且若[第一肽]為tau肽，則[第二肽]為Aβ肽，[連接子1]、[連接子2]及[Cys]中之每一者為視情況選用的，且[連接子1]及[連接子2]為相同或不同連接子。

【0100】 在某些實施例中，雙Aβ/tau多肽如下：

[Cys]-[連接子2]-[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]

其中，若[第一肽]為Aβ肽，則[第二肽]為tau肽，且若[第一肽]為tau肽，則[第二肽]為Aβ肽，且[連接子1]、[連接子2]及[Cys]中之每一者為視情況選用的，且[連接子1]及[連接子2]為相同或不同連接子。

【0101】 Aβ肽之實例包括SEQ ID NO 3-38或SEQ ID NO: 1002-

1057中之任一者。

【0102】 tau肽之實例包括SEQ ID NO: 39-56、83-86或146-996中之任一者。

【0103】 **[連接子1]**為視情況選用的，且當存在時，可為可裂解連接子。若存在，可裂解連接子之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，可裂解連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。在一些實施例中，連接子可為具有選自由以下組成之群的胺基酸序列的可裂解連接子：精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg；SEQ ID NO:69)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:80)、丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:81)及離胺酸-甘胺酸-離胺酸-甘胺酸(Lys-Gly-Lys-Gly；SEQ ID NO:82)。

【0104】 **[連接子2]**為視情況選用的，且當存在時係使多肽偶合至載體之連接子。若存在，連接子之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例

中，連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。在一些實施例中，連接子之胺基酸組合物可模擬天然多域蛋白質中所見之連接子的組合物，其中某些胺基酸與其在全蛋白質中之豐度相比在天然連接子中過度表現、未充分表現或等價表現。舉例而言，蘇胺酸(Thr)、絲胺酸(Ser)、脯胺酸(Pro)、甘胺酸(Gly)、天冬胺酸(Asp)、離胺酸(Lys)、麩醯胺酸(Gln)、天冬醯胺酸(Asn)、精胺酸(Arg)、苯丙胺酸(Phe)、麩胺酸(Glu)及丙胺酸(Ala)在天然連接子中過度表現。相比之下，異白胺酸(Ile)、酪胺酸(Tyr)、色胺酸(Trp)及半胱胺酸(Cys)未充分表現。一般而言，過度表現之胺基酸為極性不帶電或帶電殘基，其構成約50%之天然編碼之胺基酸，且Pro、Thr及Gln係用於天然連接子之最佳胺基酸。在一些實施例中，連接子之胺基酸組合物可模擬常見於重組蛋白質中之連接子之組合物，其通常可歸類為柔性或剛性連接子。舉例而言，重組蛋白質中所見的柔性連接子通常由小胺基酸、非極性胺基酸(例如Gly)或極性胺基酸(例如Ser或Thr)構成，其尺寸較小以提供柔性且允許連接功能域之移動。併入例如Ser或Thr可藉由與水分子形成氫鍵來維持連接子在水溶液中之穩定性，且因此可減少連接子與免疫原之間的相互作用。在一些實施例中，連接子包含Gly及Ser殘基之延伸(「GS」連接子)。廣泛使用之柔性連接子之實例為(Gly-Gly-Ser)n、(Gly-Gly-Gly-Ser)n或(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n，其中n=1至3。調整拷貝數「n」可使連接子最佳化以實現功能性免疫原域之充分分離，以便例如使免疫原性反應最大化。許多其他柔性連接子已經設計用於可在本文中使用之重組融合蛋白。在一些實施例中，連接子可富含諸如Gly及Ser之小型或極性胺基酸，而且亦含有諸如Thr及Ala

之其他胺基酸以維持柔性，以及含有諸如Lys及Glu之極性胺基酸以改良溶解性。參見例如Chen, X.等人，「Fusion Protein Linkers: Property, Design and Functionality」*Adv Drug Deliv Rev.*, 15; 65(10): 1357-1369 (203)。在某些實施例中，當存在時，連接子可為選自由以下組成之群的胺基酸序列：GG、GGG、KK、KKK、AA、AAA、SS、SSS、G-A-G-A (SEQ ID NO:80)、A-G-A-G (SEQ ID NO:81)及K-G-K-G (SEQ ID NO:82)。

【0105】 **[Cys]**為視情況選用的且可有助於使多肽與載體結合。若存在，Cys可在多肽之C端部分處，或在多肽之N端部分處。

【0106】 本發明之[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]-[連接子2]-[Cys]雙Aβ/tau多肽之實例包括以下：

表1

免疫原實驗室ID	Aβ序列	Aβ SEQ ID NO.	肽鍵內切酶連接子	Tau序列	tau SEQ ID NO.	C端連接子	Cys	免疫原SEQ ID NO
9	DAEFRHD	06	RR	QIVYKPV	39	GG	C	59
10	DAEFRHD	06	RR	QIVYKPV	39	無一者	C	60
18	DAEFRHD	06	RR	QIVYKPV	39	AA	C	61
19	DAEFRHD	06	RR	QIVYKPV	39	KK	C	62
20	DAEFRHD	06	RR	EIVYKSP	43	GG	C	63
21	DAEFRHD	06	RR	EIVYKSP	43	AA	C	64
22	DAEFRHD	06	RR	EIVYKSP	43	無一者	C	65
23	DAEFRHD	06	RR	EIVYKSP	43	KK	C	66
12	DAEFRHD	06	RR	NIKHVP	48	GG	C	78

【0107】 **多肽免疫原**

【0108】 Aβ肽、tau肽及雙Aβ/tau多肽為根據本發明之免疫原。在一些實施例中，肽及雙Aβ-tau多肽可與適合載體連接以幫助引發免疫反應。因此，一或多種本發明之肽及雙β-tau多肽可與載體連接。舉例而言，Aβ肽、tau肽及Aβ-tau多肽中之每一者可在存在或不存在間隔子胺基酸(例 如Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Ala、Ala-Ala-Ala、Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ser-Ser、Ser-Ser-Ser、Gly-Ala-Gly-Ala (SEQ ID NO:80)、Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO:81)或Lys-Gly-Lys-Gly (SEQ ID NO:82))的情況下與載體連接。在某些實施例中，雙Aβ-tau多肽可使用C端半胱胺酸連接至適合的載體以在肽與載體之間或雙Aβ/tau多肽與載體之間提供連接子。在某些實施例中，雙Aβ-tau多肽可使用N端半胱胺酸與適合的載體連接以在肽與載體之間提供連接子。在一些實施例中，在免疫原中之C端殘基為IVYKPV (SEQ ID NO:194)、VYKPV (SEQ ID NO:195)、YKPV (SEQ ID NO:196)、KPV或PV的情況下，連接子為不具有N端甘胺酸(例如GG、GAGA (SEQ ID NO: 80))之胺基酸連接子。

【0109】 適合的載體包括(但不限於)血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素或來自其他病原菌(諸如白喉(例如CRM197)、大腸桿菌(*E. coli*)、霍亂菌(cholera)或幽門螺旋桿菌(*H. pylori*))之類毒素，或減毒毒素衍生物。T細胞抗原決定基亦為適合之載體分子。一些結合物可藉由使本發明之肽免疫原連接至免疫刺激聚合物分子(例如三棕櫚醯基-S-甘油半胱胺酸(Pam3Cys)、甘露聚糖(甘露糖聚合物)或葡聚糖(β 1-2聚合物))、細胞介素(例如IL-1、IL-1 α肽及β肽、IL-2、γ-INF、IL-10、GM-CSF)及趨化介素(例如MIP1-α、

MIP1-β及RANTES)來形成。另外的載體包括病毒樣顆粒。在一些組合物中，免疫原性肽亦可藉由化學交聯連接至載體。用於將免疫原連接至載體之技術包括使用N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基-硫代-o)丙酸酯(SPDP)及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸丁二醯亞胺酯(SMCC)形成二硫鍵(若肽不具有巯基，則此可藉由添加半胱胺酸殘基來提供)。此等試劑在其本身與存在於一種蛋白質上之肽半胱胺酸之間產生二硫鍵，且經由離胺酸上之ε-胺基或其他胺基酸中之其他游離胺基產生醯胺鍵。在一些實施例中，化學交聯可包含使用SBAP (3-(溴乙醯胺基)丙酸丁二醯亞胺酯)，其為經由N-羥基丁二醯亞胺(NHS)酯及溴乙醯基反應性基團用於胺-硫氫基結合的短(6.2埃(angstrom))交聯劑。各種此類二硫化物/醯胺形成劑描述於Jansen等人，「Immunotoxins: Hybrid Molecules Combining High Specificity and Potent Cytotoxicity」 Immunological Reviews 62:185-216 (1982年2月)。其他雙官能偶合劑形成硫醚而非二硫鍵。許多此等硫醚形成劑係可商購的，且包括6-順丁烯二醯亞胺基己酸、2-溴乙酸及2-碘乙酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基-甲基)環己烷-1-甲酸之反應性酯。羧基可藉由將其與琥珀醯亞胺或1-羥基-2-硝基-4-磺酸鈉鹽組合來活化。病毒樣顆粒(VLP)，亦稱為假病毒粒子或病毒衍生之顆粒，代表由能夠在活體內自組裝成具有限定球面對稱性之VLP的病毒衣殼及/或包膜蛋白之多個複本構成的次單元結構。(Powilleit等人，(2007) *PLoS ONE* 2(5):e415.) 或者，肽免疫原可連接至至少一個能夠結合MHC II類分子之大部分的人工T細胞抗原決定基，諸如泛DR抗原決定基(「PADRE」)。泛DR抗原決定基(PADRE)描述於US 5,736,142、WO 95/07707及Alexander等人, *Immunity*, 1:751-761 (1994)中。

【0110】 活性免疫原可以多聚形式呈現，其中免疫原(多肽之肽)的多個複本以單一共價分子形式呈現在載體上。在一些實施例中，載體包括各種形式之雙Aβ/tau多肽。舉例而言，免疫原之雙Aβ/tau多肽可包括具有呈不同次序之Aβ抗原及tau抗原的多肽，或可在存在或不存在肽內連接子及/或至載體之連接子的情況下呈現。

【0111】 在一些組合物中，免疫原性肽亦可表現為具有載體之融合蛋白。在某些組合物中，免疫原性肽可在胺基端、羧基端或內部連接至載體。在一些組合物中，載體為CRM197。在一些組合物中，載體為白喉類毒素。

【0112】 **核酸**

【0113】 本發明進一步提供編碼如本文中所揭示之β類澱粉蛋白(Aβ)肽及tau肽中之任一者的核酸。如本文所揭示之核酸免疫療法組合物包含編碼β類澱粉蛋白(Aβ)肽的第一核酸序列及編碼如本文中所揭示之tau肽的第二核酸序列。舉例而言，Aβ肽為長度為3至10個胺基酸殘基且來自SEQ ID NO: 01之前十個N端殘基的序列，且tau肽為長度為3至13個胺基酸且來自SEQ ID NO: 02之殘基244至400的序列。因此，編碼SEQ ID NO: 3-38或SEQ ID NO: 1002-1057中之任一者的核酸可與編碼SEQ ID NO: 39-56、83-86或146-996中之任一者的核酸組合以提供本發明之醫藥組合物的免疫原及組分。同樣，一或多種編碼Aβ及tau序列中之任一者的核酸可包括用於RR-N端或-RR C端二肽之密碼子。在某些實施例中，Aβ及tau肽序列可由同一核酸序列編碼或由不同的核酸序列編碼。在一些實施例中，核酸序列亦可編碼如本文所描述之至載體的連接子及/或C端半胱胺酸。另外，當單一核酸序列編碼兩種肽時，該序列亦可編碼如本文所描

述之肽內連接子。本文所描述之核酸組合物(醫藥組合物)可用於治療阿茲海默症或對其進行防治及/或預防之方法中。在另一實施例中，如本文所揭示之核酸免疫療法組合物提供用於減少個體及/或個體組織中病原性形式之Aβ及/或tau的組合物。在一些實施例中，藉由免疫療法組合物減少之Aβ及/或tau為之病理性形式的Aβ (例如β類澱粉蛋白肽(Aβ)之細胞外斑塊沈積物；神經炎類澱粉蛋白斑塊)及/或tau (例如tau之火焰狀神經原纖維纏結；tau之神經原纖維纏結)。在其他實施例中，藉由核酸免疫療法組合物減少神經退化性疾病之病理性指標。在另一實施例中，如本文所揭示之核酸免疫療法組合物提供用於減少腦部Aβ及腦部tau之組合物。

【0114】核酸，諸如編碼免疫原且用作疫苗之DNA，可稱為「DNA免疫原」或「DNA疫苗」，因為所編碼之多肽在投與該DNA之後在活體內表現。DNA疫苗意欲藉由以下方式在個體中誘發針對其編碼之所關注蛋白質的抗體：將編碼所關注蛋白質之DNA整合至載體(質體或病毒)中；向個體投與載體；及在已投與載體以刺激個體之免疫系統的個體中表現所關注蛋白質。DNA疫苗在投與之後長時間留存於個體體內，且繼續緩慢產生經編碼之蛋白質。因此，可避免過度免疫反應。DNA疫苗亦可使用基因工程改造技術來修飾。視情況，此類核酸進一步編碼信號肽且可由連接至肽之信號肽來表現。核酸之編碼序列可與調節序列可操作地連接，以確保編碼序列之表現，諸如啟動子、增強子、核糖體結合位點、轉錄終止信號及其類似者。編碼Aβ及tau之核酸可呈分離形式出現或可選殖至一或多個載體中。核酸可藉由例如固態合成或重疊寡核苷酸之PCR來合成。在具有及不具有連接子及/或可裂解連接子，及具有或不具有基於蛋白質之載體的情況下，編碼Aβ及tau肽與Aβ及tau多肽之核酸可接合為

一個相鄰的核酸，例如在表現載體內。

【0115】 DNA比RNA更穩定，但涉及一些諸如誘導抗DNA抗體之潛在安全風險，因此在一些實施例中，核酸可為RNA。編碼免疫原且用作疫苗之RNA核酸可稱為「RNA免疫原」或「RNA疫苗」或「mRNA疫苗」，因為所編碼之多肽在投與RNA之後在活體內表現。核糖核酸(RNA)疫苗可安全地導引個體之細胞機制產生一或多種所關注多肽。在一些實施例中，RNA疫苗可為非複製mRNA (信使RNA)或病毒衍生之自我擴增RNA。基於mRNA之疫苗編碼所關注抗原且含有5'非轉譯區及3'非轉譯區(UTR)，而自我擴增RNA不僅編碼抗原，而且編碼可以進行細胞內RNA擴增及豐富蛋白質表現之病毒複製機制。活體外轉錄之mRNA可使用T7、T3或Sp6噬菌體RNA聚合酶，從線性DNA模板產生。所得產物可含有編碼如本文所揭示之所關注肽的開放閱讀框架、側接之5'-UTR及3'-UTR序列、5'端帽及聚(A)尾。在一些實施例中，RNA疫苗可包含反式擴增RNA (例如，參見Beissert等人, *Molecular Therapy* 2020年1月，28(1):119-128)。在某些實施例中，RNA疫苗編碼如本文所揭示之Aβ肽及tau肽，且能夠表現Aβ及tau肽，尤其在轉移至諸如不成熟之抗原呈現細胞之細胞中的情況下。RNA亦可含有編碼諸如免疫刺激元件之其他多肽序列的序列。在一些實施例中，RNA疫苗之RNA可為經修飾之RNA。在RNA之情況下，術語「經修飾」可包括天然不存在於RNA中之任何RNA修飾。舉例而言，經修飾之RNA可指具有5'-端帽之RNA；然而，RNA可包含其他修飾。5'-端帽可經修飾以使其在連接至RNA上時具有穩定RNA的能力。在某些實施例中，另一修飾可為天然產生之聚(A)尾的延伸或截斷，或為5'-非轉譯區或3'-非轉譯區(UTR)的更改。在一些實施例中，

RNA疫苗或例如mRNA疫苗係以在個體中產生抗原特異性免疫反應的有效量調配。舉例而言，向個體投與RNA疫苗調配物以刺激個體針對Aβ及tau抗原之體液及/或細胞免疫系統，且因此可進一步包含一或多種佐劑、稀釋劑、載劑及/或賦形劑，且以任何適合途徑施用於個體以引發針對Aβ及tau抗原之保護性及/或治療性免疫反應。

【0116】 揭示分子生物學之通用方法的基礎文本(其全部以引用之方式併入)包括：Sambrook, J等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版，Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; Ausubel, F M等人Current Protocols in Molecular Biology, 第2卷, Wiley-Interscience, New York, (現行版); Kriegler, Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990); Glover, D M編，DNA Cloning: A Practical Approach, 第I及II卷, IRL Press, 1985; Albers, B.等人，Molecular Biology of the Cell, 第2版, Garland Publishing, Inc., New York, N.Y. (1989); Watson, J D等人，Recombinant DNA, 第2版, Scientific American Books, New York, 1992; 及Old, R W等人，Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering, 第2版, University of California Press, Berkeley, Calif. (1981)。

【0117】 用於操縱核酸之技術(諸如產生序列突變、次選殖、標記探針、定序、雜交及其類似者)充分描述於科學及專利文獻中。.參見例如Sambrook編，MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (2ND ED.), 第1-3卷，Cold Spring Harbor Laboratory, (1989); CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, Ausubel,編John Wiley & Sons, Inc., New York (1997); LABORATORY TECHNIQUES IN

BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY: HYBRIDIZATION WITH NUCLEIC ACID PROBES, Part I. Tijssen編 Elsevier, N.Y. (1993)。

【0118】 核酸、載體、衣殼、多肽及其類似物可藉由熟習此項技術者所熟知之多種通用方式中之任一者分析及定量。此等方式包括例如生化分析方法，諸如NMR、分光光度法、放射照像術、電泳法、毛細管電泳法、高效液相層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)及過度擴散層析法；各種免疫方法，例如液體或凝膠沈澱反應、免疫擴散法、免疫電泳法、放射免疫分析法(RIA)、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、免疫螢光分析法、南方分析法、北方分析法、點狀墨點分析法、凝膠電泳法(例如SDS-PAGE)、RT-PCR、定量PCR；其他核酸或目標或信號放大方法，放射性標記、閃爍計數及親和層析法。

【0119】 **醫藥組合物**

【0120】 免疫原通常與醫藥學上可接受之佐劑及醫藥學上可接受之賦形劑一起投與。佐劑使所誘導抗體之效價及/或所誘導抗體之結合親和力相對於單獨使用肽之情況增加。多種佐劑可與本發明之免疫原組合使用以引發免疫反應。一些佐劑加強對免疫原之內在反應，不會引起影響反應之定性形式的免疫原構形改變。佐劑可為天然化合物、天然化合物的經修飾型式或衍生物、或合成化合物。

【0121】 一些佐劑包括鋁鹽，諸如氫氧化鋁及磷酸鋁、3脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL™) (參見GB 2220211 (RIBI ImmunoChem Research Inc., Hamilton, Montana，現Corixa之一部分)。如本文所用，MPL係指MPL之天然及合成型式。合成型式之實例包括PHAD®、3D-PHAD®及

3D(6A)-PHAD® (Avanti Polar Lipids, Alabaster, Alabama)。

【0122】 QS-21為自南美洲發現之皂皮樹(Quillaja saponaria) (莫利納樹(Molina tree))之樹皮分離之三萜醣苷或皂素 (參見Kensil 等人，in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995))。QS-21產品包括Stimulon® (Antigenics, Inc., New York, NY；現為Agenus, Inc. Lexington, MA)及QS-21疫苗佐劑(Desert King, San Diego, CA)。QS-21已於US 5,057,540及US 8,034,348中揭示、表徵及評估，其揭示內容以引用之方式併入本文中。另外，QS-21已在多種臨床試驗中以多種劑量進行評估。參見NCT00960531 (clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00960531)，Hüll等人, *Curr Alzheimer Res*. 2017年7月; 14(7): 696-708 (評估50微克之QS-21與不同劑量之疫苗ACC-001)；Gilman S等人, 「Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial」 *Neurology*. 2005年5月10日; 64(9):1553-62；Wald A等人,「Safety and immunogenicity of long HSV-2 peptides complexed with rhHsc70 in HSV-2 seropositive persons」 Vaccine 2011; 29(47):8520-8529；及Cunningham等人,「Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older.」 *NEJM*. 2016年9月15日;375(11):1019-32。QS-21用於FDA批准之疫苗，包括SHINGRIX。SHINGRIX含有50微克之QS-21。在某些實施例中，QS-21之量為約10 μg至約500 μg。

【0123】 TQL1055為QS-21之類似物(Adjuvance Technologies, Lincoln, NE)。半合成TQL1055與QS-21相比，已表徵為具有高純度、提高之穩定性、減小之局部耐受性、減小之全身耐受性。TQL1055已於

US20180327436 A1、WO2018191598 A1、WO2018200656 A1及WO2019079160 A1中揭示、表徵及評估，其揭示內容以引用之方式併入本文中。US20180327436 A1教示，2.5倍以上之TQ1055優於20 μg之QS-21，但與50 μg之TQ1055相比不存在改良。然而，不同於QS-21，隨著TQL1055劑量增加，RBC之重量損失或溶血不增加。WO2018200656 A1教示，在最佳量之TQ1055下，可降低抗原量且獲得優異效價。在某些實施例中，TQL1055之量為約10 μg至約500 μg。

【0124】 其他佐劑為水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)，其視情況與免疫刺激劑組合，諸如單磷醯基脂質A (參見Stoute等人, *N. Engl. J. Med.* 336, 86-91 (1997))、普洛尼克聚合物(pluronic polymer)及殺滅分枝桿菌(killed mycobacteria)。Ribi佐劑為水包油乳液。Ribi含有用含有Tween 80之生理鹽水乳化之可代謝油(角鯊烯)。Ribi亦含有改進之分支桿菌產物，其充當免疫刺激劑及細菌性單磷醯基脂質A。其他佐劑可為CpG寡核苷酸(參見WO 98/40100)、細胞介素(例如IL-1、IL-1 α肽及β肽、IL-2、 γ-INF、IL-10、GM-CSF)、 趨化介素(例如MIP1-α 及MIP1-β 及RANTES)、皂素、RNA及/或TLR促效劑(例如TLR4促效劑，諸如MPL及合成MPL分子)、胺基烷基葡萄胺糖苷磷酸鹽及其他TLR促效劑。佐劑可作為與活性劑之治療組合物之組分投與或可在投與治療劑之前、並行或之後分開投與。

【0125】 在本發明之多種實施例中，佐劑為QS-21 (Stimulon™)。在一些組合物中，佐劑為MPL。在某些實施例中，MPL之量為約10 μg至約500 μg。在一些組合物中，佐劑為TQL1055。在某些實施例中，TQL1055之量為約10 μg至約500 μg。在一些組合物中，佐劑為QS21。在

某些實施例中，QS21L之量為約10 μg至約500 μg。在一些組合物中，佐劑為MPL與QS-21之組合。在一些組合物中，佐劑為MPL與TQL1055之組合。在一些組合物中，佐劑可在脂質體調配物中。

【0126】另外，本發明之一些實施例可包含多抗原呈現系統(MAP)。已研發出多抗原呈現肽疫苗系統，以避免與習知疫苗(亦即，減毒活、殺滅或不活化病原體)、載體蛋白及細胞毒性佐劑相關之不良作用。有兩種主要方法已用於開發多抗原呈現肽疫苗系統：(1)添加功能組分，例如T細胞抗原決定基、細胞穿透肽及親脂性部分；及(2)使用自定義奈米材料，例如自組裝肽、非肽樹枝狀聚合物及金奈米粒子作為抗原呈現平台之合成方法。使用多抗原肽(MAP)系統可改良次單位肽疫苗之有時不良的免疫原性。在MAP系統中，抗原肽之多個複本同時結合於非免疫原性基於Lys之樹突狀架構的α-胺基及ε-胺基，幫助賦予降解穩定性，由此增強免疫細胞之分子識別及比單獨的小型抗原肽更強的免疫反應的誘導。在一些組合物中，MAP包含基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0127】用於非經腸投與之醫藥組合物較佳係無菌的且實質上等張的且在GMP條件下製造。醫藥組合物可呈單位劑型(亦即，用於單次投與之劑量)提供。醫藥組合物可使用一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑來調配。調配視所選投與途徑而定。對於注射，本發明之肽可在水溶液中，較佳在生理上相容之緩衝液中調配，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水或乙酸鹽緩衝液(以降低注射部位之不適)。溶液可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑

及/或分散劑。或者，肽組合物可呈冷凍乾燥之形式，在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原水)復原。

【0128】 肽(及視情況選用之融合至肽之載體)亦可以編碼肽之核酸形式投與且在個體中原位表現。編碼免疫原之核酸區段通常連接至調節元件，諸如允許個體中之預期目標細胞中之DNA區段表現的啟動子及增強子。為了在血球中表現，需要誘導免疫反應，啟動子及強化子元件(例如來自輕鏈或重鏈免疫球蛋白基因或CMV主要中間體早期啟動子及強化子)適用於引導表現。連接之調節元件及編碼序列通常選殖至載體中。

【0129】 DNA及RNA可以裸形式(亦即，無膠體或包封材料)遞送。或者，可使用多種病毒載體系統，包括反轉錄病毒系統(參見例如Boris-Lawrie及Teumin, *Cur. Opin. Genet. Develop*. 3(1):102-109 (1993))；腺病毒載體(參見例如Bett等人, *J. Virol*. 67(10);5911-21 (1993))；腺相關病毒載體(參見例如Zhou等人, *J. Exp. Med*. 179(6):1867-75 (1994))；來自包括牛痘病毒及禽痘病毒之痘病毒科之病毒載體；來自α病毒屬之病毒載體，諸如來自辛得比斯(Sindbis)及塞姆利基森林病毒(Semliki Forest Virus)之病毒載體(參見例如Dubensky等人, *J. Virol*. 70(1):508-519 (1996))；委內瑞拉馬腦炎病毒(參見US 5,643,576)；及棒狀病毒，諸如水泡性口炎病毒(參見WO 96/34625)及乳突狀瘤病毒(WO 94/12629；Ohe等人, *Human Gene Therapy* 6(3):325-333 (1995)；及Xiao及Brandsma, *Nucleic Acids. Res*. 24(13):2620-2622 (1996))。

【0130】 編碼免疫原之DNA及RNA或含有其之載體可封裝於脂質體、奈米粒子或脂蛋白複合物中。適合的其他聚合物包括例如魚精蛋白脂質體、多醣粒子、陽離子奈米乳液、陽離子聚合物、陽離子聚合物脂質

體、陽離子脂質奈米粒子、陽離子脂質、膽固醇奈米粒子、陽離子脂質-膽固醇、PEG奈米粒子或樹枝狀聚合物奈米粒子。其他適合之脂質及相關類似物係藉由US 5,208,036、US 5,264,618、US 5,279,833及US 5,283,185描述，其各自以全文引用之方式併入本文中。編碼免疫原之載體及DNA亦可吸附至微粒載體或與微粒載體結合，微粒載體之實例包括聚甲基丙烯酸甲酯聚合物及聚乳酸交酯及聚(乳酸交酯-共-乙交酯)(參見例如McGee等人, *J. Micro Encap.* 1997年3月至4月;14(2):197-210)。

【0131】 醫藥學上可接受之載劑組合物亦可包括添加劑，包括(但不限於)水、醫藥學上可接受之有機溶劑、膠原蛋白、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、海藻酸鈉、水溶性聚葡萄糖、羧甲基澱粉鈉、果膠、甲基纖維素、乙基纖維素、三仙膠、阿拉伯膠、酪蛋白、瓊脂、聚乙二醇、二甘油、丙三醇、丙二醇、石蠟脂、石蠟、硬脂醇、硬脂酸、人類血清白蛋白、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖及作為醫藥添加劑可接受之界面活性劑。

【0132】 適合於治療之個體

【0133】 已在數種疾病中發現Aβ斑塊及/或神經原纖維纏結之存在，該等疾病包括阿茲海默症、唐氏症候群(Down's syndrome)、輕度認知障礙、澱粉狀蛋白腦血管病、原發性年齡相關之tau蛋白病、腦炎後型帕金森氏症(postencephalitic parkinsonism)、創傷後癡呆或拳擊手型癡呆(dementia pugilistica)、皮克病(Pick's disease)、C型尼曼-匹克二氏病(type C Niemann - Pick disease)、核上麻痹、額顳葉型癡呆、額顳葉型腦葉變性、嗜銀顆粒病(argyrophilic grain disease)、球狀膠質tau蛋白病、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症癡呆複合症、皮質基底核退化症

(CBD)、路易體癡呆、阿茲海默症路易體變型(LBVAD)、慢性創傷性腦病(CTE)、球狀膠質tau蛋白病(GGT)、帕金森氏病、進行性核上麻痹(PSP)、萎縮性年齡相關之黃斑變性(AMD)及包涵體肌炎。

【0134】 本發明之組合物及方法可用於治療或預防此等疾病中之任一者。由於神經性疾病與Aβ及/或tau之間的廣泛關聯，本發明之組合物及方法可用於治療或預防與無神經性疾病之個體之平均值相比任何顯示Aβ及/或tau (例如CSF中)之含量升高的個體。本發明之組合物及方法亦可用於治療或預防在具有與神經性疾病相關之Aβ及/或tau突變的個體中的神經性疾病。該等方法尤其適用於治療或預防阿茲海默症。

【0135】 適合治療之個體包括有患病風險但未顯示症狀之個體，以及當前顯示症狀之患者，包括先前尚未接受針對疾病治療之未經治療的個體。有患病風險之個體包括年老群體中之個體，即具有Aβ及/或tau病變且具有已知遺傳患病風險的無症狀個體。此類個體包括親屬已經歷此疾病之彼等個體及風險藉由基因或生物化學標記之分析測定之彼等個體。風險之基因標記包括Aβ及/或tau中之突變以及與神經性疾病相關之其他基因中的突變。舉例而言，異型接合及甚至更多呈同型接合形式之ApoE4對偶基因與阿茲海默症(AD)之風險相關。阿茲海默症之風險之其他標記包括APP基因中之突變，尤其分別在稱為哈迪型(Hardy)及瑞典型突變之位置717及位置670及位置671處之突變，在早老素基因、PS1及PS2中之突變，AD之家族病史、高膽固醇症或動脈粥狀硬化。當前患有阿茲海默症之個體可藉由PET成像、由特徵性癡呆以及上文所描述之風險因子之存在來識別。另外，許多診斷測試可用於鑑別患有AD之個體。其包括量測CSF或血液tau或磷酸化tau及Aβ42含量。升高之tau或磷酸化tau及降低之Aβ42含量表示

AD之存在。一些與帕金森氏症相關之突變，例如Ala30Pro或Ala53Thr，或與帕金森氏症相關之其他基因之突變，諸如富白胺酸重複激酶(LRRK2或PARK8)。個體亦可藉由DSM IV TR之標準診斷是否患有上文所提及之任何神經性疾病。

【0136】 在無症狀個體中，可在任何年齡開始治療(例如，10歲、20歲、30歲或更大)。然而通常，不必開始治療直至個體達到20、30、40、50、60、70、80或90歲。治療通常在一段時間內需要多次給藥。可藉由隨時間推移分析抗體含量來監測治療。若反應下降，則指示補強劑量。對於潛在的唐氏症候群患者，可在產前藉由向母親投與治療劑或在出生後不久開始。

【0137】 治療方法及用途

【0138】 本發明提供在患有神經退化性疾病(例如，阿茲海默症)或有罹患該神經退化性疾病風險之個體中抑制或減少Aβ及/或tau聚集之方法。該等方法包括向個體投與如本文所揭示之組合物。治療有效量為在有效時段內給予以達到所需免疫或臨床效果的劑量。可調節劑量方案以提供最優治療反應。舉例而言，若干分次劑量可以設定時間間隔(例如，一週、一月)投與，或劑量可如由治療情況之緊急程度所指示按比例減少。

【0139】 在預防性應用中，本文所描述之組合物可以有效降低風險、減少嚴重性或延遲至少一種疾病之徵象或症狀發作的方案(投與之劑量、頻率及途徑)，投與給易患疾病(例如阿茲海默症)或另外有患病風險的個體。詳言之，該方案可有效抑制或延遲Aβ斑塊形成，及/或抑制或延遲腦部中之tau或磷酸化tau及由其形成之成對長絲，及/或抑制或延遲其毒性作用，及/或抑制或延遲行為缺陷之發展。在治療性應用中，本文所描

述之組合物以可有效改善或至少抑制至少一種疾病徵象或症狀之進一步惡化的方案(投與之劑量、頻率及途徑)，投與給疑似患有疾病(例如阿茲海默症)之個體或已患有該疾病之患者。詳言之，該方案較佳有效減少或至少抑制Aβ斑塊及/或tau、磷酸化tau或由其形成之成對長絲之含量的進一步增加、相關毒性及/或行為缺陷。

【0140】 若經治療之個體所達成的結果比未藉由本發明之方法治療之類似個體之對照群體中的平均結果更有利，或若在對照臨床試驗(例如，II期、II/III期或III期試驗)中在經治療個體對比對照個體中以$p < 0.05$或0.01或甚至0.001之含量證明更有利結果，則方案可視為治療性或預防性有效。

【0141】 有效劑量係視許多不同因素而變化，諸如投與手段、目標位點、患者生理學狀態、患者是否為ApoE攜帶者、患者為人類抑或動物、所投與之其他藥物及治療係預防性抑或治療性的。

【0142】 在一些實施例中，有效量為總劑量之25 μg至1000 μg或50 μg至1000 μg。在一些實施例中，有效量為總劑量之100 μg。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之25 μg之劑量。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之100 μg之劑量。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之400 μg之劑量。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之500 μg之劑量。在一些實施例中，RNA (例如mRNA)疫苗藉由皮內注射、肌肉內注射或藉由鼻內投與向個體投與。

【0143】 在一些實施例中，用於主動免疫療法之藥劑的量在每患者1至1,000微克(μg)、或0.1至500 μg、或10至500 μg、或50至250 μg之範圍內變化且可為每次注射1至100或1至10 μg以用於人類投與。注射之時序可

在一天一次至一週一次至一月一次至一年一次至十年一次之間顯著變化。典型方案由免疫接種及隨後以諸如6週時間間隔或兩個月的時間間隔進行補強注射組成。另一方案由免疫接種及接種後1、2、3、4、5、6或12個月進行一或多次補強注射組成。另一方案需要每兩個月注射一次，直至終身。或者，可如藉由監測免疫反應所指示不規律地進行補強注射。投與頻率可為一或多次，只要副作用在臨床上可接受之範圍內即可。

【0144】 在一些實施例中，如本文所揭示之組合物或方法包含向個體投與核酸疫苗，該核酸疫苗包含一或多個具有編碼第一肽及第二肽之開放閱讀框架的DNA或RNA聚核苷酸，其中向個體投與介於10 μg/kg與400 μg/kg之間的劑量之核酸疫苗。在一些實施例中，RNA聚核苷酸之劑量為每劑量1至5 μg、5至10 μg、10至15 μg、15至20 μg、10至25 μg、20至25 μg、20至50 μg、30至50 μg、40至50 μg、40至60 μg、60至80 μg、60至100 μg、50至100 μg、80至120 μg、40至120 μg、40至150 μg、50至150 μg、50至200 μg、80至200 μg、100至200 μg、120至250 μg、150至250 μg、180至280 μg、200至300 μg、50至300 μg、80至300 μg、100至300 μg、40至300 μg、50至350 μg、100至350 μg、200至350 μg、300至350 μg、320至400 μg、40至380 μg、40至100 μg、100至400 μg、200至400 μg或300至400 μg。在一些實施例中，藉由皮內或肌肉內注射向個體投與核酸疫苗。在一些實施例中，在第零天向個體投與核酸疫苗。在一些實施例中，在第七天、或十四天、或二十一天向個體投與第二劑量之核酸。

【0145】 本文中所描述之組合物較佳經由周邊途徑投與(亦即，其中所投與之組合物引起穩定免疫反應及/或所誘導之抗體群穿過血腦障壁以到達腦部、脊髓或眼睛中之預期部位的途徑)。對於周邊疾病，所誘導之

抗體離開血管分佈以到達預期周邊器官。投與途徑包括經口、皮內、鼻內、皮內或肌肉內。主動免疫接種之一些途徑為皮下及肌肉內。肌肉內投與及皮下投與可在單一部位或多個部位進行。肌肉內注射最常在手臂或腿部肌肉中進行。在一些方法中，藥劑直接注射至沈積物已積聚之特定組織中。

【0146】 可調節所投與之劑量數目以產生更穩定的免疫反應(例如，更高效價)。對於急性病症或慢性病症之急性惡化，1個與10個劑量之間常常為足夠的。有時候，視情況呈分開形式的單一推注劑量對於急性病症或慢性病症之急性惡化而言為足夠的。對於慢性病症，如本文所揭示之疫苗/免疫療法可以規則間隔投與，例如每週一次、每兩週一次、每月一次、每季一次、每六個月一次，持續至少1、5或10年，或患者的一生。

【0147】 經DNA或RNA編碼之免疫原的有效量可在每公斤受體體重約1奈克與約1公克之間，或約介於約0.1 μg/kg與約10 mg/kg之間，或約介於約1 μg/kg與約1 mg/kg之間。適合於內部投與之劑量形式較佳含有(對於後一劑量範圍)每單位約0.1 μg至100 μg之活性成分。以組合物之總重量計，活性成分可在0.5至95重量%之範圍內變化。或者，負載有抗原之樹突狀細胞的有效劑量在約10^4個與10^8個細胞之間。熟習免疫療法技術者應能夠在不進行過多實驗的情況下調整此等劑量。

【0148】 核酸組合物可以便利方式投與，例如藉由便利且有效之途徑注射。途徑可包括(但不限於)皮內「基因槍」遞送或肌肉內注射。藉由皮下、靜脈內或肌肉內途徑投與經修飾之樹突狀細胞。其他可能途徑包括經口投與、鞘內腔、吸入、經皮施用或直腸投與。

【0149】 視投與途徑而定，組合物可塗佈於材料中以保護化合物免

受酶、酸及其他可能使化合物失活之天然條件的作用。因此，可能有必要用防止其失活之材料塗佈組合物或將組合物與防止其失活之材料共投與。舉例而言，核酸酶或蛋白酶(例如，胰臟胰蛋白酶抑制劑、二異丙基氟磷酸鹽及抑肽酶)之酶抑制劑或在適當載體中，諸如脂質體(包括水包油包水乳劑以及習知脂質體(Strejan等人, *J. Neuroimmunol* 7(1):27-41, 1984)。

【0150】 本文中所揭示之免疫治療組合物亦可與其他用於與Aβ或tau之積聚相關的疾病之治療(例如抗Aβ抗體，諸如特異性結合於本文中所揭示之任一Aβ抗原決定基的抗體)組合使用。舉例而言，阿杜卡努單抗(aducanumab)或揭示於例如美國專利公開案第20100202968號及美國專利第8,906,367號中之任一抗體，及/或抗tau抗體，諸如特異性結合於本文中所揭示之任一tau抗原決定基的抗體、ABBV-8E12、戈奈單抗(gosuranemab)、澤格特奈單抗(zagotenemab)、RG-6100、BIIB076或揭示於WO2014/165271、US 10,501,531、WO2017/191559、WO2017/191560、WO2017/191561、US 20190330314、US 20190330316及WO2018/204546中之任一抗體。在一些組合療法方法中，患者在接受本文所揭示之主動免疫療法方法之前接受被動免疫療法。在其他方法中，患者在相同治療時段期間接受被動及主動免疫療法。或者，患者可在接受被動免疫療法之前接受主動免疫療法。組合亦可包括小型分子療法及非免疫原性療法，諸如RAZADYNE® (加蘭他敏(galantamine))、EXELON® (雷司替明(rivastigmine))及ARICEPT® (多奈派齊(donepezil))及改良腦部中神經細胞功能之其他組合物。

【0151】 本發明之組合物可用於製造用於本文所描述之治療方案之藥劑。

【0152】 **治療方案**

【0153】 如本文所揭示之治療方法的所需結果根據疾病及患者概況而變化且可由熟習此項技術者判定。所需結果包括患者健康狀態之改良。通常，所需結果包括可量測之指數，諸如病理性類澱粉蛋白纖維之減少或清除，類澱粉蛋白之聚集及/或類澱粉蛋白纖維之沈積之減少或抑制，及對病理性及/或聚集類澱粉蛋白纖維之免疫反應之增加。所需結果亦包括改善類澱粉蛋白疾病特異性症狀。如本文所用，諸如「改良」、「增加」或「減少」之相對術語指示相對於對照之值，諸如在開始本文所描述之治療之前對同一個體之量測，或對對照個體或群組之量測。對照個體為罹患與所治療之個體相同的類澱粉蛋白疾病之個體，該個體年齡與所治療之個體約相同(以保證所治療之個體及對照個體之疾病階段相當)，但尚未接受使用所揭示之免疫療法/疫苗調配物的治療。或者，對照個體為健康個體，其年齡與所治療之個體約相同。對療法有反應之變化或改良通常為具有統計顯著性的且由小於或等於0.1、小於0.05、小於0.01、小於0.005或小於0.001之p值描述，其可視為顯著的。

【0154】 用於治療個體之如本文所揭示之組合物的有效劑量視許多不同因素而變化，包括投與方式、目標部位、患者之生理狀態、患者為人類抑或動物、所投與之其他藥物(若存在)及治療係預防性抑或治療性的。可滴定治療劑量以使安全性及功效最佳化。免疫原之量亦可視是否亦投與佐劑而定，其中在不存在佐劑之情況下需要較高劑量。投與用之免疫原之量有時在每個患者1至500 μg之範圍內變化且更通常在用於人類投與時每次注射5至500 μg範圍內變化。偶爾，使用每劑量1至2 mg之較高劑量。通常，各人類劑量使用約10、20、50或100 μg。劑量之時序可在一日一次至

一年一次至十年一次之間顯著變化。在給定免疫原之劑量的任何一天，若亦投與佐劑，則劑量大於1 μg/患者且通常大於10 μg/患者，且在不存在佐劑之情況下大於10 μg/患者且通常大於100 μg/患者。典型方案由免疫接種及隨後以6週間隔投與補強劑量組成。另一方案由免疫接種及接種後1、2、3、4、5、6或12個月後投與補強劑量組成。另一方案需要每兩個月投與一劑量，直至終身。或者，可如藉由監測免疫反應所指示不規律地投與補強劑量。

【0155】 當與用於阿茲海默症之第二治療(諸如Razadyne® (加蘭他敏)、Exelon® (雷司替明)及Aricept® (多奈派齊))組合投與時，可根據產物標記或視需要鑒於用本發明之組合物之治療來投與第二治療。

【0156】 套組

【0157】 本發明進一步提供套組(例如容器)，其包含本文所揭示之組合物及相關材料，諸如使用說明書(例如藥品說明書)。使用說明書可含有例如組合物之投與及視情況選用之一或多種其他藥劑之說明書。肽及/或核酸組合物之容器可為單位劑量、散裝包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。

【0158】 藥品說明書係指市售治療產品包括中通常所包括之說明書，其含有關於適應症、使用、劑量、投與、與此類治療產品之使用有關之禁忌及/或警告的資訊。套組亦可包括第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其亦可包括就商業及使用者觀點而言所需之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0159】 用途

【0160】 本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於治療如本文中所描述之疾病中之一或多者。另外，本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於治療如本文中所描述之疾病中之一或多者的方法中。本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於製造治療或用於治療如本文中所描述之疾病中之一或多者的藥劑的方法中。

【0161】 下文僅出於例證目的而提供，且並不意欲限制以上廣義術語中所描述之本發明之範疇。

【0162】 本文中識別之所有美國及國際專利申請案均以全文引用之方式併入本文中。

實例

【0163】 實例1：天竺鼠之免疫接種

【0164】 在第0天、第21天、第49天及第77天，向天竺鼠經肌肉內注射50 μg測試免疫原、含25 μg QS21之200 μl addavax。在免疫接種7天後，進行放血。所測試之肽包括DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、QIVYKPV (SEQ ID NO:39)及DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)。特定免疫原為DAEFRHDC (SEQ ID NO:71)、QIVYKPVGGC (SEQ ID NO:72)及DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59)。肽係經由C端半胱胺酸與具有順丁烯二醯亞胺鍵之CRM-197偶合。

【0165】 在研究開始時，雌性天竺鼠為至少5週齡，其體重大致為350至500 g。在認證機構根據美國農業部(USDA)及國際實驗動物評估與認可委員會(AAALAC)的指南進行用於動物管理及照護之適當動物圈養及研究程序。

【0166】 免疫原濃度為0.5 mg/ml。在每次投與測試免疫原之前，對各後肢上大致3 cm^2之面積進行刮毛且用乙醇擦拭以便觀測注射部位。各動物接受之測試免疫原劑量為200微升(0.25微克/微升)，分為兩個獨立部位，每次分別注射100微升(亦即，動物接受含50 μg免疫原之100 μl PBS + 含25 μg QS21之100 μl MF59)。25G-27G針係經肌肉內插入至後肢中，深度大致0.25至0.5 cm，且以每部位100微升進行注射。對於每次投與，注射部位在每個後肢四個獨立部位之間輪換且相隔至少2 cm。

【0167】 **實例2：抗體效價之量測**

【0168】 在第1週、第4週及第8週，經由頸靜脈將全血樣本收集至血塊活化劑試管中，每次收集250至350微升。在第12週結束時經由心臟穿刺將最大體積之全血收集至血塊活化劑試管中。使所有血液樣本在室溫下凝結超過30分鐘，在3,000 RPM之環境溫度(大致20至25℃)下離心10至15分鐘，且將血清上清液單獨轉移至乾淨冷凍小瓶中。將血清上清液冷凍儲存在-80℃ (±12℃)下。

【0169】 在可溶性Aβ聚集物上對天竺鼠血液進行滴定

【0170】 將2.5 μg/ml的製備型可溶性聚集Aβ (Aβ 42之HFIP膜經再懸浮且在振盪下培育隔夜，接著旋轉以移除不溶性聚集物)，在PBS中以每孔100微升塗佈於培養盤中且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻塞培養盤1小時。抽吸培養盤且抽吸至列A，向1-4添加200 μl之含0.1% BSA之PBS Tween。在第1列中，陰性GP血清以1/100添加，同時2-4含有1/100測試血清。列B-H含有100 μl含0.1% BSA之PBS Tween。沿著培養盤將各列連續稀釋½，得到1/100至1/12800之稀釋液。將孔在室溫下培育2小時，接著洗滌，且製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween

中之1/5000稀釋液，且接著將100 μl添加至經洗滌孔中。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD壓錠機以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo fisher受質緩衝液，且向各孔添加100 μl並培育15分鐘。添加50 μl之2N H_2SO_4以終止反應且在molecular devices spectromax上於490 nm處讀取培養盤。效價經定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推法。

【0171】 在Tau上對天竺鼠血液進行滴定

【0172】 在PBS中使用每孔100 μl將2 μg/ml重組WT Tau 4R2N塗佈至培養盤上且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻塞培養盤1小時。抽吸培養盤且向A列添加200 μl之含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性GP血清，而該列之其餘部分含有1/100測試血清。沿著培養盤將各列連續稀釋½，得到1/100至1/12800之稀釋液。將孔在室溫下培育2小時，接著洗滌，且製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋液，且接著將100 μl添加至經洗滌孔中。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD壓錠機以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo fisher受質緩衝液，且向各孔添加100 μl並培育15分鐘。添加50 μl之2N H_2SO_4以終止反應且在molecular devices spectromax上於490 nm處讀取培養盤。效價經定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推法。

【0173】 在Aβ 1-28或Aβ 1-15上對天竺鼠血液進行滴定

【0174】 在研究之不同部分處使用Aβ 1-15及Aβ 1-28兩者。此兩者將不形成聚集物。將2 μg/ml Aβ單體在PBS中以每孔100 μl塗佈於培養盤上，且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻塞培養盤1小時。抽吸培

養盤且向A列添加200 μl之含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性GP血清，同時其餘列中含有1/100測試血清。沿著培養盤將各列連續稀釋½，得到1/100至1/12800之稀釋液。將孔在室溫下培育2小時，接著洗滌，且製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋液，且接著將100 μl添加至經洗滌孔中。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD壓錠機以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo fisher受質緩衝液，且向各孔添加100 μl並培育15分鐘。添加50 μl之2N H_2SO_4以終止反應且在molecular devices spectromax上於490 nm處讀取培養盤。效價經定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推法。

【0175】 針對含有其抗原決定基之肽對tau進行滴定

【0176】 用含0.05% Tween之TBS使Thermofisher中性抗生物素蛋白復水並抽吸。含有生物素之肽GGGSVQIVYKPVDLS (SEQ ID NO:68))係以1/500稀釋度在含0.1% BSA之PBS tween中製造。每孔添加100 μl持續1小時且隨後洗滌。向培養盤之A列添加200 μl 含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性GP血清，而該列之其餘部分含有1/100測試血清。沿著培養盤將各列連續稀釋½，得到1/100至1/12800之稀釋液。將孔在室溫下培育2小時，接著洗滌，且製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋液，且接著將100 μl添加至經洗滌孔中。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD壓錠機以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo fisher受質緩衝液，且向各孔添加100 μl且培育15分鐘。添加50 μl之2N H_2SO_4以終止反應且在molecular devices spectromax上於490 nm處讀取培養盤。效價經定義

為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推法。

【0177】 圖1展示比較在單體Aβ 1-28 、可溶性Aβ聚集物、全長tau及含有GGGSVQIVYKPVDLS (SEQ ID NO:68)之tau MTBR抗原決定基上滴定的針對免疫原DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)之天竺鼠血清的幾何平均效價的結果。

【0178】 圖2展示在Aβ 1-28及全長tau上針對單肽免疫原Aβ及tau肽(DAEFRHD (SEQ ID NO:06) 及QIVYKPV (SEQ ID NO:39))比對雙肽免疫原DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)的結果。

【0179】 實例3：用來自經如本文所揭示之疫苗免疫接種之天竺鼠的血清對阿茲海默症腦部組織進行染色。

【0180】 將新鮮冷凍人類腦部組織之解剖塊(約0.5 g)包埋於最佳切割溫度化合物(OCT化合物)中且使用低溫恆溫器切割以產生10 μm之切片。在存在疊氮化鈉之情況下，將該等切片置於葡萄糖氧化酶及β D葡萄糖之溶液中以阻斷內源性過氧化酶。製備組織切片後，按照製造商之說明，使用兔抗天竺鼠二級抗體及DAKO DAB偵測套組，以兩種稀釋度(1:300及1:1500)對來自經如本文所揭示之疫苗免疫接種之天竺鼠之指定天竺鼠血清進行染色。使用自動化Leica Bond染色機來處理染色。結果指示來自經如本文中所揭示之疫苗免疫接種的天竺鼠之血清包含對阿茲海默症患者之人類腦部組織中之Aβ及tau具有特異性的抗體(參見圖3A至3F)。

【0181】 實例4：來自經疫苗接種動物之血清阻斷可溶性Aβ聚集物與神經元之結合。

【0182】 如先前所述培養E18初級大鼠海馬神經元(Zago等人，

「Neutralization of Soluble, Synaptotoxic Amyloid β Species by Antibodies Is Epitope Specific」，*J Neurosci.* 2012年2月22日; 32(8): 2696-2702)。在培養物DIV14-21上具有或不具有天竺鼠疫苗血清的情況下預培育可溶性Aβ聚集物以阻斷可溶性Aβ聚集物進行神經炎性結合。自經雙免疫原肽DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59;；免疫原9)疫苗接種之動物分離天竺鼠血清。在一天前製備新鮮未標記、經生物素標記或(9:1)可溶性Aβ且在4℃下培育隔夜。使用不含酚紅之基礎培養基(NB-NPR)以2×最終濃度在一半的最終處理體積中製備每一經稀釋之血清樣本(1:1000、1:300及1:100)及可溶性Aβ溶液。將其與2×可溶性Aβ之一半最終體積及2×稀釋天竺鼠疫苗血清之一半最終體積組合以構成總最終處理體積中之1×最終濃度，將其充分混合且接著在37℃下預培育30分鐘。用150 μL/孔的NB-NPR沖洗E18神經元，隨後加入結合處理。將來自經疫苗接種動物/Aβ處理之天竺鼠血清以每孔60 μL添加至E18神經元中，且隨後在正常培育箱條件(5% CO_2；9% O_2)下於37℃培育30分鐘。使用150 μL/孔之NB-NPR沖洗細胞兩次，且隨後將細胞在1×DPBS中之4%多聚甲醛中固定20分鐘。使用0.1 TX-100滲透細胞5分鐘，且在室溫(RT)下使用10%正常山羊血清(NGS)阻斷1小時。在4℃下將細胞與MAP2及NeuN初級抗體在100μL/孔的含有1% BSA +1% NGS之1×DPBS中培育隔夜。次日，將細胞在150 μL/孔的1×DPBS中沖洗兩次，每次洗滌5分鐘。在RT下在100μL/孔的1×DPBS + 1% BSA + 1% NGS中添加二級抗體持續1小時。進行高含量成像(HCI)分析，以使用Operetta HCI CLS儀器(Perkin Elmer；經修飾之神經突起演算法(modified Neurite Outgrowth algorithm): 40×H_2O指標；每孔40場；每條件(n=3)；資料展示為平均值(+/-) SD)定量

可溶性聚合Aβ神經炎結合；使用MAP2及NeuN (Abcam)神經元標記各自追溯神經突樹且計算每光場細胞體數目；使用抗生蛋白鏈菌素-488或多株Aβ抗體(Thermo; Millipore)偵測神經炎Aβ可溶性聚集斑點；且資料報導為Aβ可溶性聚集斑點/神經元(或報導為整合強度))。

【0183】對於所測試之各條件，每孔觀測到大致80至150個神經元。結果顯示，來自經雙免疫原肽DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59；免疫原9)疫苗接種之動物的天竺鼠血清以劑量依賴性方式抑制Aβ與神經元之結合(參見圖4)。

【0184】實例5：經雙肽抗原疫苗接種之小鼠產生對Aβ及Tau之效價。

【0185】在第0天、第14天及第28天向瑞士韋伯斯特雌性小鼠注射25 μg雙肽免疫原(表2)及含25 μg QS21 (Desert King)之PBS，每次注射總共200 μl。各小鼠皮下接受200 μl。在第21天及第35天對小鼠進行放血。

表2

免疫原	雙肽免疫原序列(SEQ ID NO.)
9	DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59)
10	DAEFRHDRRQIVYKPVC (SEQ ID NO:60)
18	DAEFRHDRRQIVYKPVAAC (SEQ ID NO:61)
19	DAEFRHDRRQIVYKPVKKC (SEQ ID NO:62)
20	DAEFRHDRREIVYKSPGGC (SEQ ID NO:63)
21	DAEFRHDRREIVYKSPAAC (SEQ ID NO:64)
22	DAEFRHDRREIVYKSPC (SEQ ID NO:65)
23	DAEFRHDRREIVYKSPKKC (SEQ ID NO:66)

【0186】含有Tau肽EIVYKSP (SEQ ID No:43)之免疫原(參見圖5B)展示tau效價整體變化比具有tau MTBR序列QIVYKPV (SEQ ID NO: 39)之免疫原大(除免疫原23之外)；因此亦測試含有DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)之基礎微管結合區(MTBR)肽(圖5A)。具有與GGC連接子

不同的連接子(無連接子、AA及KK)之三個免疫原的效價展示於圖5中。

【0187】 自第二次放血觀測到之效價闡述於表3及表4中：

表3

針對Aβ 1-28之效價 (在50% Max OD下)						
免疫原編號	小鼠#				幾何平均值	幾何平均值SD因子
	1	2	3	4		
9	4000	2000	6000	1000	2632.15	2.20
10	13000	2000	4000	1000	3193.44	2.98
18	2000	2800	1200	5000	2407.6	1.80
19	7200	2500	1500	1800	2640.34	2.02
20	4000	2000	6000	1000	2470	1.96
21	13000	2000	4000	1000	1665	2.71
22	300	7000	2000	7000	2329	4.43
23	350	3400	4000	7000	2403	3.74

表4

針對tau之效價 (在50% Max OD下)						
免疫原編號	小鼠#				幾何平均值	幾何平均值SD因子
	1	2	3	4		
9	400	800	200	800	475.7	1.94
10	400	3200	3200	1500	1574.4	2.67
18	1500	100	6000	100	547.7	7.72
19	10000	1000	13000	1500	3738.9	3.68
20	300	3200	無效價	1000	313	12.07
21	1500	100	6000	100	278.3	7.75
22	100	4000	無效價	13000	477.5	27.33
23	300	3000	1300	500	874.8	2.78

【0188】 經免疫原9 DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59) 免疫接種之天竺鼠中觀測到的效價闡述於下表5中。

表5

天竺鼠	針對Aβ 1-28之效價	針對Aβ可溶性聚集物之效價	針對tau之效價	針對生物GGSQIVYKPVDLS (SEQ ID NO:73)之效價
1	3100	1500	1600	1000
2	3200	4000	6400	6400
3	3300	2000	3200	4000

【0189】 實例6：來自經疫苗接種動物之血清染色人類腦部組織中之Aβ斑塊及Tau病變。

【0190】 將來自同經解剖之阿茲海默症供體或非患病對照之新鮮冷凍人類腦部組織包埋於OCT中，且在低溫恆溫器中切割以產生10 μm冷凍切片。在存在疊氮化鈉之情況下，將組織切片在葡萄糖氧化酶及β D葡萄糖之溶液中培育以阻斷內源性過氧化酶。在自動化Leica Bond Rx染色機(Leica Biosystems)中，以1:1000稀釋度進行用來自疫苗接種小鼠(小鼠係用以下雙抗原肽疫苗接種：DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59)，免疫原9)；DAEFRHDRRQIVYKPVC (SEQ ID NO:60，免疫原10)；DAEFRHDRRQIVYKPVAAC (SEQ ID NO:61， 免疫原18)及DAEFRHDRRQIVYKPVKKC (SEQ ID NO:62，免疫原19)或對照小鼠的血清染色。使用Bond Polymer優化偵測套組(DS9800, Leica Biosystems)偵測抗體結合性，其基於抗小鼠聚合物偵測、DAB觀測及蘇木精核計數器-染色。在蓋玻片之後，用具有NDP.scan (2.5.85軟體)之Hamamatsu NanoZoomer 2.0HT幻燈片掃瞄器(Hamamatsu Corporation)對經染色組織載波片進行數位成像。查看經數位化影像且使用NDP.view (2.7.43.0軟體)進行分析。

【0191】 結果顯示，Aβ斑塊及tau神經原纖維纏結係基於其典型的組織病理學特徵鑑別。此類病變在與對照小鼠血清一起培育之組織中不存

在。此外，在與來自經疫苗接種小鼠之血清一起培育之後，非患病組織未進行此類病理性染色。圖6A-E及表6概述使用來自經雙抗原肽接種疫苗之動物的小鼠血清(用以對來自AD患者之人類腦部組織染色的1:1000稀釋度的血清)進行Aβ及Tau染色之結果。

表6

血清ID	Aβ染色	Tau病變	背景
9-1	+		清亮
9-2	+		深色
9-3	+++++		清亮
9-4	++		清亮
10-1	+++++		好
10-2	+++		清亮
10-3	++++	*	好
10-4	++++	*	深色
18-1	++		深色
18-3	+		清亮
19-1	+++++	+++	好
19-2	++	*	好
19-3	+	++	深色
19-4	++		好
9: DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59) 10: DAEFRHDRRQIVYKPVC (SEQ ID NO:60) 18: DAEFRHDRRQIVYKPVAAC (SEQ ID NO:61) 19: DAEFRHDRRQIVYKPVKKC (SEQ ID NO:62) * 可能的tau病變，太弱而無法將染色明確鑑別為tau			

【0192】 實例7：食蟹獼猴之免疫接種及效價測定

【0193】此實例中所描述之研究經設計成使用雙抗原肽DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59)評定食蟹獼猴中產生對Aβ及tau之效價。吾等亦評定兩次注射時程及效價之持久性。

【0194】 免疫接種

【0195】 在小鼠中篩選具有樹突狀細胞裂解位點之數種雙β-tau線性免疫原以得到在Aβ及tau蛋白質上的平衡效價(參見上文實例5)。在天竺鼠(參見上文實例1至5)及食蟹獼猴(此實例)中進一步評估免疫原子集。向兩組四隻猴經肌肉內用50 μg與CRM197載體蛋白偶合之免疫原(SEQ ID NO: 59；DAEFRHDRRQIVYKPVGGC)及50 μg之佐劑QS21進行免疫接種。在第0週、第4週、第12週及第24週對第1組進行注射，其中每2週採血，直至第38週。在第0週、第8週、第24週對第2組進行注射，其中每2週採血，直至第38週。針對Aβ及全長tau測定血清效價水準。用來自經免疫之動物及對照動物之血清對新鮮冷凍的人類AD或對照腦部切片進行染色。亦關於初級大鼠海馬神經元中之可溶性Aβ寡聚物結合評定天竺鼠免疫血清之活性。

【0196】 **效價方案**

【0197】 **量測食蟹獼猴中抗體對Aβ 1-28之效價**

【0198】 藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)滴定食蟹獼猴血液。將培養盤用Aβ 1-28 (SEQ ID NO:67)於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中以2 μg/mL塗佈隔夜，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。放血前食蟹獼猴用作陰性對照，而來自先前小鼠研究之已知陽性抗血清在與測試血清相同的稀釋度下用作陽性對照。以1/100開始，在PBS / 0.1% BSA / 0/1% Tween 20 (PBS/BSA/T)中稀釋血液且沿培養盤進行1:2連續稀釋。將培養盤用TBS/Tween 20洗滌，且添加山羊抗猴免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (IgG [H+L] HRP; Invitrogen)，並在室溫下培育1小時。在TBS/Tween 20中洗滌培養盤，且根據製造商說明書用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結

合性。在Molecular Devices Spectromax上在490 nm處讀取培養盤。效價經定義為可提供50%最大OD或4×背景值時之稀釋度(圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

【0199】 量測食蟹獼猴中抗體對tau之效價

【0200】 藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)針對全長重組tau (Proteos, Kalamazoo, MI; SEQ ID NO:02)滴定食蟹獼猴血液。將培養盤於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中以2 μg/mL tau塗佈隔夜，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。放血前天竺鼠血清用作陰性對照，而來自先前小鼠研究之已知陽性抗血清在與測試血清相同的稀釋度下用作陽性對照。以1/100開始，在PBS/0.1% BSA/ 0/1% Tween 20 (PBS/BSA/T)中稀釋血液且沿培養盤進行1:2連續稀釋。將培養盤用TBS/Tween 20洗滌，且添加山羊抗猴免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (IgG [H+L] HRP; Invitrogen)，並在室溫下培育1小時。在TBS/Tween 20中洗滌培養盤，且根據製造商說明書用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結合性。在Molecular Devices Spectromax上在490 nm處讀取培養盤。效價經定義為可提供50%最大OD或4×背景值時的稀釋度(圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

【0201】 在載體蛋白CRM197上對食蟹獼猴血液進行滴定

【0202】 藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)針對CRM197 (FinaBio, Maryland)載體蛋白滴定食蟹獼猴血液。將培養盤於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中以2 μg/mL tau塗佈隔夜，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。放血前天竺鼠血清用作陰性對照，而來自先前小鼠研究

之已知陽性抗血清在與測試血清相同的稀釋度下用作陽性對照。以1/100開始，在PBS/0.1% BSA/ 0/1% Tween 20 (PBS/BSA/T)中稀釋血液且沿培養盤進行1:2連續稀釋。將培養盤用TBS/Tween 20洗滌，且添加山羊抗猴免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (IgG [H+L] HRP; Invitrogen)，並在室溫下培育1小時。在TBS/Tween 20中洗滌培養盤，且根據製造商說明書用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結合性。在Molecular Devices Spectromax上在490 nm處讀取培養盤。效價經定義為可提供50%最大OD或4×背景值時的稀釋度(圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

【0203】 結果

【0204】 Aβ及tau之效價水準類似。經受第1組疫苗接種時程的猴具有效價，其曲線下面積大於第2組猴，但並不表明在此等條件下之最大效價的顯著提高(圖7A，圖7B)。總效價水準低於上文所描述之天竺鼠研究。此變化可歸因於佐劑自天竺鼠中之ADDVAX中的QS21變為石蟹獼猴中之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中的QS21，以匹配審批通過之疫苗。四次注射及三次注射疫苗接種時程之效價之持久性均為適度的(圖8A，圖8B)。此等結果表明，此等免疫原可在靈長類動物中產生對Aβ及tau之平衡的免疫反應。給藥時程及/或調配之最佳化可改良效價水準及持久性。

【0205】 實例8：對AD及對照腦部切片之免疫組織化學

【0206】 評估來自經免疫猴之血清結合來自患有AD之個體的人類腦部組織中之病理性Aβ斑塊及tau纏結的能力。預期結合Aβ斑塊與tau纏結兩者會減少斑塊負荷且減少tau傳輸，其又應減少AD之徵象及症狀。

【0207】 將新鮮冷凍之人類腦部組織之解剖塊包埋於最佳切割溫度化合物(OCT化合物)中且使用低溫恆溫器切割以產生10微米切片。在存在疊氮化鈉之情況下，將該等切片置於葡萄糖氧化酶及β D葡萄糖之溶液中以阻斷內源性過氧化酶。製備組織切片後，用指定食蟹獼猴免疫血清染色係以兩種稀釋度進行(在RT下，1:300，在5%山羊血清及0.25% Triton中，持續1小時)。根據製造商說明書，利用以下偵測結合：RT下的經純化的未經標記之小鼠抗猴IgG二級抗體(Mybiosource 3mg/mL)，持續1小時；及RT下的山羊抗小鼠IgG二級抗體(Jackson, 1:200)，持續1小時；抗生素蛋白-生物素複合物(ABC; Vector PK-4000)及DAKO DAB偵測套組。使用自動化Leica Bond染色機來處理染色。

【0208】 表7展示食蟹獼猴研究中染色之概述。除1002以外之所有動物均對Aβ具有陽性染色。僅動物1001具有強tau染色(圖9A至圖9C)，其中1003 (圖10A至圖10B)及1501 (圖11A至圖11B)顯示適度染色。舉例而言，動物2501未顯示顯著tau染色(圖12A至圖12B)。似乎與tau染色及tau效價不存在相關性，如藉由動物1001所證明，該動物1001不具有強tau效價但具有經強染色之tau。

表7

動物編號	Aβ染色	Tau染色	Aβ效價	Tau效價
1001	+	++	800	150
1002	-	-	25	25
1003	+++	+	15000	6000
1501	+++	+/-	8000	3200
2001	+++	-	9000	350
2003	++	-	200	1500
2102	+++	-	8000	800
2501	+++	-	8000	1600

【0209】 在預期在活體內條件下在CNS中達成之濃度下，免疫血清與人類AD腦部切片中之Aβ斑塊及tau纏結親和地結合。在第26週具有最

強效價之猴的Aβ經染色，且具有低至適中tau效價之一隻猴的Aβ及tau兩者均經染色。

【0210】 此等結果表明，食蟹獼猴抗體反應之血清抗體結合經平衡且結合至病理性Aβ斑塊及tau纏結。

【0211】 實例9：對可溶性Aβ聚集物結合於神經元之血清阻斷及T細胞活性

【0212】 如上文所描述培養自E18大鼠分離之初級海馬神經元。在分析前一天製備新鮮未標記、經生物素標記或(9:1)可溶性Aβ且在4℃下培育隔夜。用150 μL/孔的NB-NPR沖洗神經元，隨後加入Aβ/血清處理。將來自經疫苗接種之動物的食蟹獼猴血液之IgG剪切物以60μL/孔添加至E18神經元中，且隨後在正常培育箱條件(5% CO2；9% O2)下於37℃培育30分鐘。使用150 μL/孔之NB-NPR沖洗細胞兩次，且隨後將細胞在1×DPBS中之4%多聚甲醛中固定20分鐘。使用0.1 TX-100滲透細胞5分鐘，且在室溫(RT)下使用10%正常山羊血清(NGS; Thermofisher)阻斷1小時。在4℃下將細胞與MAP2及NeuN初級抗體在100 μL/孔的含有1% BSA +1% NGS之1×DPBS中培育隔夜。

【0213】 次日，將細胞在150 μL/孔的1×DPBS中沖洗兩次，每次洗滌5分鐘。在RT下在100μL/孔的1×DPBS + 1% BSA + 1% NGS中添加二級抗體持續1小時。使用抗生蛋白鏈菌素-488或多株Aβ抗體(Thermofisher; Millipore)偵測Aβ可溶性聚集物；進行高含量成像(HCI)分析，以使用Operetta HCI CLS儀器(Perkin Elmer；經修飾之神經突起演算法: 40×H_2O指標；每孔40場；每條件(n=3)；資料展示為平均值(+/-SD)定量可溶性聚合Aβ神經炎結合；使用MAP2及NeuN (Abcam)神經元標記各自追溯神經突樹且計算每光場細胞體數目；神經炎經報導為Aβ可

溶性聚集斑點/神經元(或報導為整合強度))。對於所測試之各條件，每孔觀測到約80至150個神經元(Zago等人, 2012)。

【0214】 亦研究T細胞反應性。

【0215】 免疫血清抑制可溶性Aβ聚集物與海馬神經元之結合。免疫原不會引發對Aβ或tau之細胞毒性T細胞反應。

【0216】 實例10：經雙肽抗原疫苗接種之動物產生對Aβ及Tau之效價。

【0217】 此實例中所描述之研究經設計以評定小鼠中之雙Aβ及tau抗原肽。在此實例中，雙Aβ-tau構築體有效地表明：兩種抗原之較高效價；阻斷tau與肝素結合；及染色/結合至來自人類阿茲海默症患者之腦部組織中之Aβ及tau肽。此外，針對經工程改造之tau免疫原(雙重#11)之tau的效價係相當的，且在一些情況下，比其他tau免疫原好，儘管其包括非天然tau序列。此表明經工程改造之免疫原適用於疫苗構築體中。

表8.

雙構築體ID#	Aβ序列	Aβ SEQ ID NO.	肽鍵內切酶連接子	Tau序列	tau SEQ ID NO.	C端連接子	Cys
2	DAEFRHD	06	RR	VKSKIGST	801	GG	C
3	DAEFRHD	06	RR	SKIGSTEN	817	GG	C
8	DAEFRHD	06	RR	TENLKHQP	695	GG	C
9	DAEFRHD	06	RR	ENLKHQPG	689	GG	C
11	DAEFRHD	06	RR	SKIGSKDNIKH	986	GG	C

表9

雙構築體ID #	序列	SEQ ID NO:
2	DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC	997
3	DAEFRHDRRSKIGSTENGGC	998
8	DAEFRHDRRTENLKHQPGGC	999
9	DAEFRHDRRENLKHQPGGGC	1000
11	DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC	1001

【0218】 **結合** - 肽係藉由Biopeptide (San Diego, CA) 製得，CRM-溴乙酸鹽來源於Fina Biosolutions (Rockville, MD)，肽係根據以下方案與CRM偶合。

【0219】 將1M Tris HCL pH 8.0、MilliQ DI水及50 mM硼酸鹽、100 mM NaCl、5 mM EDTA pH 8.5無菌過濾且脫氣。將各1 mg的肽溶解於0.2 ml經脫氣水中，接著添加0.1 ml經脫氣Tris_HCL。此後添加0.2 ml之儲備CRM-溴乙酸鹽(總共1 mg)，最後添加0.5 ml之硼酸鹽緩衝液。將其於4℃在章動器(nutator)上培育24小時以提供混合。將樣本脫鹽至PBS中且使5 µl在10% Tris凝膠上操作以確認結合。

【0220】 **動物注射**： 各組使用四(4)隻雌性S瑞士韋伯斯特小鼠。免疫原製備為每次注射25 µg免疫原、25 µg QS21及150 µl 0.02% Tween 80/PBS。各小鼠皮下接受200 µl。在第0天、自第0天起4週及自第0天起8週對小鼠進行注射，在自第0天起5週採血獲得效價且處死動物，並且在自第0天起9週收集末端放血(參見圖13)。

【0221】 **效價分析法**：藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)滴定小鼠血清。將培養盤用Aβ 1-28 (Anaspec, San Jose,CA)或重組tau (Proteos, Kalamazoo, MI)於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中以2 µg/mL塗佈，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。正常小鼠血清用作陰性對照，而來自先前小鼠試驗之已知陽性抗血清在與測試血清相同的稀釋度下用作陽性對照。以1/100開始，在PBS/0.1% BSA/ 0.1% Tween 20 (PBS/BSA/T)中稀釋血液且沿培養盤進行1:2連續稀釋。將培養盤用TBS/Tween 20洗滌，且添加山羊抗小鼠免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (ThermoFisher) 1/5000，並在室溫下培育1小時。在

TBS/Tween 20中洗滌培養盤，且根據製造商說明書，用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結合性。在Molecular Devices Spectromax上，在490 nm處讀取培養盤。效價經定義為可提供4×背景值時的稀釋度(圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

【0222】 **MTBR結合**

【0223】 歸因於各種MTBR區之同源性，結合於MTBR之某些抗體可結合至超過一個MTBR區。使用購自Anaspec (San Jose, CA)之MTBR 1-4之肽在四個MTBR區上滴定抗血清。

MTBR 肽1 QTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGK

(SEQ ID NO:1058)

MTBR 肽2 VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGS

(SEQ ID NO:1059)

MTBR 肽3 VQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQ

(SEQ ID NO:1060)

MTBR 肽4 VEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGN

(SEQ ID NO:1061)

【0224】 藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)滴定小鼠血清。將培養盤用各種MTBR肽中之每一者於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中，依2 μg/mL塗佈隔夜，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。正常小鼠血清用作陰性對照。以1/100開始，在PBS/0.1% BSA/0.1% Tween 20 (PBS/BSA/T)中稀釋血液且沿培養盤進行1:2連續稀釋。將培養盤用TBS/Tween 20洗滌，且添加山羊抗小鼠免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (ThermoFisher) 1/5000，並在室溫下培育1小時。在

TBS/Tween 20中洗滌培養盤，且根據製造商說明書，用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結合性。在Molecular Devices Spectromax上在490 nm處讀取培養盤。效價之定義為可提供4×背景值時之稀釋度(如圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

【0225】 阻斷tau與肝素結合

【0226】 研發一種量測對於tau結合至肝素培養盤之阻斷性之ELISA作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記。以自製方式讓重組tau經生物素基化。用2% BSA/PBS阻斷經肝素塗佈之培養盤(Bioworld, Dublin, OH) 1小時。在另一深孔聚丙烯96孔盤(ThermoFisher)中，在2% BSA/PBS中稀釋血清，從1/25至1/3200，共60 µl，向此60 µl中添加含在2% BSA/PBS中之200 ng/ml經生物素標記之tau，以使最終濃度為血清1/50-1/6400及tau為100 ng/ml。將血清與tau之混合物培育2小時，接著將100微升/孔轉移至經阻斷之肝素培養盤中且培育1小時。將培養盤在0.1% Tween 20/TBS中洗滌，且添加山羊抗小鼠免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (ThermoFisher) 1/5000，並在室溫下培育1小時。在TBS/Tween 20中洗滌培養盤且添加100 µl ThermoFisher TMB，且培育8分鐘，以H_2SO_4終止反應且在450 nm處進行讀取。

【0227】 血清之IHC結合性

【0228】 將新鮮冷凍之人類腦部組織之解剖塊包埋於最佳切割溫度化合物(OCT化合物)中且使用低溫恆溫器切割以產生10 µm之切片。在疊氮化鈉之存在下，將該等切片置於葡萄糖氧化酶及β D葡萄糖之溶液中，以阻斷內源性過氧化酶。製備組織切片後，用指定小鼠免疫血清在RT下以1:500在5%山羊血清及0.25% triton中進行染色，持續1小時。為了使與

斑塊及纏結之結合成像，將呈1:200稀釋度的來自Jackson之生物素-SP-結合山羊抗小鼠IgG (批號115-065-166)與切片一起培育。DAKO DAB偵測套組係按照製造商說明書。使用自動化Leica Bond染色機來處理染色。結果顯示，來自經如本文中所揭示之疫苗免疫的天竺鼠之血清包含對阿茲海默症患者之人類腦部組織中之Aβ及tau具有特異性的抗體。

【0229】 Aβ與神經元結合之血清阻斷

【0230】 如先前所述培養E18初級大鼠海馬神經元(Zago等人，「Neutralization of Soluble, Synaptotoxic Amyloid β Species by Antibodies Is Epitope Specific」，J Neurosci. 2012年2月22日; 32(8): 2696-2702)。在培養物DIV14-21上具有或不具有疫苗血清的情況下預培育可溶性Aβ聚集物以阻斷可溶性Aβ聚集物進行神經炎性結合。在一天前製備新鮮未標記、經生物素標記或(9:1)可溶性Aβ且在4℃下培育隔夜。使用不含酚紅之基礎培養基(NB-NPR),以2×最終濃度在二分之一的最終處理體積中製備每一經稀釋之血清樣本及可溶性Aβ溶液。其與2×可溶性Aβ之二分之一最終體積及2×經稀釋疫苗血清之二分之一最終體積組合，以構成總最終處理體積之1×最終濃度，將其充分混合且接著在37℃下預培育30分鐘。用150 µL/孔的NB-NPR沖洗E18神經元，隨後加入結合處理。將來自經疫苗接種動物/Aβ處理之血清以60 µL/孔添加至E18神經元，且隨後在正常培育箱條件(5% CO_2；9% O_2)下於37℃培育30分鐘。使用150 µL/孔之NB-NPR沖洗細胞兩次，且隨後將細胞在1×DPBS中之4%多聚甲醛中固定20分鐘。使用0.1 TX-100滲透細胞5分鐘，且在室溫(RT)下使用10%正常山羊血清(NGS)阻斷細胞1小時。在4℃下將細胞與MAP2及NeuN初級抗體在100µL/孔的含有1% BSA + 1% NGS之1×DPBS中培育隔夜。次日，將細胞在150 µL/孔的1×DPBS中沖洗兩次，每次洗滌5分鐘。在RT下

在100μL/孔的1×DPBS + 1% BSA + 1% NGS中添加二級抗體持續1小時。進行高含量成像(HCI)分析，以使用Operetta HCI CLS儀器(Perkin Elmer；經修飾之神經突起演算法(modified Neurite Outgrowth algorithm): 40×H_2O指標；每孔40場；每條件(n=3)；資料展示為平均值(+/-) SD)定量可溶性聚合Aβ神經炎結合；使用MAP2及NeuN (Abcam)神經元標記各自追溯神經突樹且計算每光場細胞體數目；使用抗生蛋白鏈菌素-488或多株Aβ抗體(Thermo; Millipore)偵測神經炎Aβ可溶性聚集斑點；且資料經報導為Aβ可溶性聚集斑點/神經元(或報導為整合強度))。對於所測試之各條件，每孔觀測到大致80至150個神經元。

【0231】 **結果**

【0232】 Aβ及tau效價及染色之資料概述於表10及表11中。

表10

	動物	效價 Aβ	效價 Tau	50%阻斷 tau結合	IHC Aβ	IHC Tau
雙構築體2	**2.1**	35,000	35,000	1:300	++++	+
	2.2	21,000	75,000	1:225	++++	+
	2.3	12,000	21,000	1:550	+++	+++++
	2.4	20,000	7,000	1:200	++	+++++
雙構築體3	**3.1**	22,000	12,000	1:275	+++	++++
	3.2	20,000	2,000	1:200	~	++++
	3.3	7,000	40,000	1:125	++++	++
	3.4	1,000	25,000	1:200	+	++++
雙構築體8	**8.1**	15,000	100,000	1:275	**++ (或 +½)**	++++½
	8.2	7,000	6,800	1:675	**++ (或 +½)**	+++
	8.3	60,000	10,000	1:200	+++	-
	8.4	30,000	20,000	1:200	++++	++++
雙構築體9	**9.1**	150,000	50,000	1:525	+	++++½
	9.2	30,000	21,000	1:325	++	++++
	9.3	13,000	30,000	1:325	+++	++++
	9.4	72,000	30,000	1:625	+++	+++
雙構築體11	**11.1**	30,000	6,000	1:375	++++	++½
	11.2	10,000	40,000	1:875	~	++++
	11.3	11,000	20,000	1:325	++++½	++
	11.4	10,000	10,000	1:275	++++	+

表11

雙Aβ/Tau小鼠血清	A-β	Tau		備註
		細胞體	神經突	
2.1	++++	+	+	
2.2	++++	++	+	存在核染色
2.3	+++	+++++	+++	
2.4	++	+++++	++++	
3.1	+++	++++	+++++	
3.2	-	++++	+++++	
3.3	++++	++	+++	強核染色
3.4	+	++++	++	
8.1	++	++++	++++	
8.2	++	+++	+++	
8.3	+++	-	-	
8.4	++++	++++	+++++	
9.1	+	++++	++++	
9.2	++	++++	+++	
9.3	+++	++++	++++	
9.4	+++	+++	++++	
11.1	++++	++	+++	
11.2	+	++++	+	
11.3	+++++	++	-	
11.4	++++	+	-	一些核染色

【0233】 **效價**

【0234】 如圖13及表10至13中所見，所有群組大多數動物均產生高且平衡的Aβ及tau效價，儘管一些具有效價變化較少的反應。

表12

雙Aβ/tau構築體之效價。

	Aβ					tau			
雙構築體2	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4		小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
第1次放血	30000	25000	25000	12000		150	5000	3000	4000
第2次放血	35000	21000	12000	20000		35000	75000	21000	7000
雙構築體3	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4		小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
第1次放血	6400	800	15000	100		4000	6400	5000	2000

第2次放血	22000	22000	7000	1000		12000	2000	40000	2500
雙構築體8	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4		小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
第1次放血	1500	2000	20000	18000		10000	25000	200	8000
第2次放血	15000	7000	60000	30000		100000	6800	1000	20000
雙構築體9	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4		小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
第1次放血	2000	12000	13000	6400		800	6000	7000	2000
第2次放血	150000	30000	13000	72000		5000	21000	30000	30000
雙構築體11	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4		小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
第1次放血	6000	2000	5000	7000		6400	7000	2500	4000
	30000	10000	11000	10000		6000	40000	20000	10000

表13

血清培育之後結合的剩餘tau

稀釋度	DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)			
	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
50	19.57	29.12	16.66	12.70
100	28.93	38.25	26.51	25.21
200	41.16	53.48	29.64	46.53
400	59.88	89.43	43.15	81.31
800	95.14	139.21	65.00	134.97
稀釋度	DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)			
	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
50	16.44	21.90	24.26	15.35
100	22.07	47.55	39.93	19.39
200	37.10	44.06	48.36	43.65
400	58.32	86.61	86.41	51.98
800	93.54	98.76	115.50	86.00
稀釋度	DAEFRHDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)			

	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
50	16.84	27.29	28.01	28.56
100	25.18	39.02	53.18	42.60
200	55.66	73.61	93.32	75.38
400	92.87	120.00	131.15	125.27
800	110.16	132.77	130.90	135.93
稀釋度	DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:1001)			
	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
50	15.25	13.15	14.73	17.81
100	19.45	11.20	26.64	37.79
200	37.65	14.59	56.17	54.57
400	74.17	39.69	78.69	91.10
800	90.35	62.16	96.30	109.00
稀釋度	DAEFRHDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)			
	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
50	20.01	12.36	35.04	42.63
100	37.62	28.44	44.45	47.62
200	54.86	47.97	66.72	61.84
400	114.93	48.51	91.94	87.67
800	110.60	81.25	100.01	97.15
稀釋度	陰性對照			
	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
50	83.35	71.98	84.30	83.96
100	114.78	94.03	103.43	98.98
200	104.03	100.60	97.80	96.83
400	86.73	111.16	95.31	91.72
800	96.20	110.05	99.38	94.45

【0235】 **阻斷Tau與肝素結合**

【0236】 所有構築體均顯示出阻斷tau與肝素結合的能力，詳言之，構築體DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)及構築體DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)顯示出最穩固阻斷。參見圖15、表10及表11。

【0237】 **阿茲海默症腦部上之IHC**

【0238】 大部分動物具有病理性Aβ及tau染色，參見圖16。

【0239】 **實例11：免疫原**

【0240】 選擇免疫原來評估疫苗肽構築體。構築體包含Aβ免疫原及tau免疫原。一些免疫原包含tau肽，其包含來自tau之3至10個胺基酸。其他免疫原包含經工程改造之tau免疫原。

【0241】 經工程改造之Tau免疫原

【0242】 設計及選擇某些免疫原性肽以(i)生成在人類Tau蛋白之微管結合重複(MTBR)內結合的抗體，(ii)不大可能產生不合需要之T細胞介導之自體免疫反應，及(iii)不大可能生成將與其他人類蛋白質交叉反應的抗體。

【0243】 首先，進行Tau MTAR之序列分析及3D模型化以鑑別對於生成結合MTBR之抗體可能重要的胺基酸殘基。此等分析之結果用於設計具有保守殘基及改組之穿插殘基的合成Tau免疫原性肽。所得經工程改造之合成肽列於表14中。

表14

經工程改造之Tau免疫原性肽

經工程改造之tau免疫原性肽序列	SEQ ID NO:
SKIGSTENLKH	978
SKIGSTENIKH	979
SKIGSKDNLKH	980
SKIGSKENIKH	981
SKIGSLENLKH	982
SKIGSLENIKH	983
SKIGSTDNLKH	984
SKIGSTDNIKH	985
SKIGSKDNIKH	986
SKIGSLDNLKH	987
SKIGSLDNIKH	988
SKIGSTGNLKH	989
SKIGSTGNIKH	990
SKIGSKGNLKH	991
SKIGSKGNIKH	992
SKIGSLGNLKH	993
SKIGSLGNIKH	994

【0244】 接下來，為評定不合需要之T細胞介導之自體免疫反應之潛能，對經工程改造之肽進行電腦模擬分析以使用來自美國國家過敏及傳

染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)/拉荷亞過敏及免疫學研究院(La Jolla Immunology Institute)之IEDB (免疫抗原決定基資料庫)預測MHC II結合。MHC II類結合視為含有T細胞抗原決定基之序列的良好指標。一組對偶基因用於MHC II結合預測。認為具有高於指定截止值之預測半最大抑制濃度(IC50)的經工程改造之肽具有低MHC II結合機率且經選擇用於進一步分析。

【0245】 最後，評估具有低預測MHC II結合之經工程改造之肽以預測藉由肽所生成之抗Tau MTBR抗體是否可能與其他人類蛋白質具有不合需要之交叉反應性。對經工程改造之肽之序列進行針對非冗餘人類蛋白質體資料庫之生物資訊分析以測定與人類蛋白質之同源性。選擇與所分泌蛋白質或細胞表面蛋白質具有低同源性之經工程改造之肽序列作為用作抗原的首選。首選的經工程改造之Tau免疫原性肽列於表15中。

表15

首選的經工程改造之Tau免疫原性肽。

經工程改造之tau免疫原性肽序列	SEQ ID NO:
SKIGSTDNIKH	985
SKIGSKDNIKH	986
SKIGSLDNIKH	988

【0246】 包含經工程改造之tau免疫原之雙Aβ-tau構築體(例如，雙重#11)表明如下結果：該等結果係可比較的且在一些情況下優於其他tau免疫原，儘管包括非天然tau序列。圖13展示針對Aβ及tau抗原(包括經工程改造之tau序列)兩者之較高效價。圖14展示阻斷tau與肝素結合。圖15G展示所得結合於MTBR區肽之tau抗體。圖16E展示對來自人類阿茲海默症患者之腦組織中之Aβ及tau肽的染色/結合。此表明經工程改造之免疫原適用於疫苗構築體中。

【0247】 **結論**

〔0248〕 研發出雙免疫原Aβ-tau疫苗精藥劑，且顯示此等精藥劑提高小鼠、大鼠及食蟹獼猴中之Aβ及tau之平衡效價。該等抗體與人類AD腦切片中之Aβ斑塊及神經原纖維tau纏結兩者進行免疫反應且阻斷可溶性Aβ聚集物(寡聚物)與神經元結合而不引發Aβ或tau之T細胞反應。此等結果支援研發能夠靶向Aβ及tau之病原性形式的單劑式雙免疫原疫苗。此等結果支援研發能夠靶向病原性Aβ及tau的雙Aβ-tau疫苗以預防及/或治療AD。

〔0249〕 儘管已在本文中描述本發明之各種特定實施例，但應理解，本發明不限於彼等明確實施例且在不背離本發明之範疇及精神的情況下，熟習此項技術者可影響各種改變或修改。

序列

SEQ ID NO:01 - Aβ 1-42

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

SEQ ID NO:02 - TAU (UNIPROTKB - P10636 (*智人*)

>P10636-8 (同功異型物Tau-F)

10	20	30	40	50
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT
60	70	80	90	100
PTEDGSEEPG	SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV	DEGAPGKQAA	AQPHTEIPEG
110	120	130	140	150
TTAEEAGIGD	TPSLEDEAAG	HVTQARMVSK	SKDGTGSDDK	KAKGADGKTK
160	170	180	190	200
IATPRGAAPP	GQKGQANATR	IPAKTPPAPK	TPPSSGEPPK	SGDRSGYSSP
210	220	230	240	250
GSPGTPGSRS	RTPSLPTPPT	REPKKVAVVR	TPPKSPSSAK	SRLQTAPVPM
260	270	280	290	300
PDLKNVKSKI	GSTENLKHQP	GGGKVQIINK	KLDLSNVQSK	CGSKDNIKHV
310	320	330	340	350
PGGGSVQIVY	KPVDLSKVTS	KCGSLGNIHH	KPGGGQVEVK	SEKLDFKDRV
360	370	380	390	400
QSKIGSLDNI	THVPGGGNKK	IETHKLTFRE	NAKAKTDHGA	EIVYKSPVVS
410	420	430	440	
GDTSPRHLSN	VSSTGSIDMV	DSPQLATLAD	EVSASLAKQG	L

A-β负疫原：

DAEFRHDSGY	(SEQ ID NO:03)
DAEFRHDSG	(SEQ ID NO:04)
DAEFRHDS	(SEQ ID NO:05)
DAEFRHD	(SEQ ID NO:06)
DAEFRH	(SEQ ID NO:07)
DAEFR	(SEQ ID NO:08)
DAEF	(SEQ ID NO:09)
DAE	(SEQ ID NO:10)
AEFRHDSGY	(SEQ ID NO:11)
AEFRHDSG	(SEQ ID NO:12)
AEFRHDS	(SEQ ID NO:13)
AEFRHD	(SEQ ID NO:14)
AEFRH	(SEQ ID NO:15)
AEFR	(SEQ ID NO:16)
AEF	(SEQ ID NO:17)
EFRHDSGY	(SEQ ID NO:18)
EFRHDSG	(SEQ ID NO:19)
EFRHDS	(SEQ ID NO:20)
EFRHD	(SEQ ID NO:21)
EFRH	(SEQ ID NO:22)
EFR	(SEQ ID NO:23)
FRHDSGY	(SEQ ID NO:24)
FRHDSG	(SEQ ID NO:25)
FRHDS	(SEQ ID NO:26)
FRHD	(SEQ ID NO:27)

FRD (SEQ ID NO:28)
RDDSGY (SEQ ID NO:29)
RDDSG (SEQ ID NO:30)
RDDS (SEQ ID NO:31)
RDD (SEQ ID NO:32)
DDSGY (SEQ ID NO:33)
DDSG (SEQ ID NO:34)
DDS (SEQ ID NO:35)
DSGY (SEQ ID NO:36)
DSG (SEQ ID NO:37)
SGY (SEQ ID NO:38)
VDDQKLVEFA (SEQ ID NO:1002)
VDDQKLVEF' (SEQ ID NO:1003)
VDDQKLVF' (SEQ ID NO:1004)
VDDQKLV (SEQ ID NO:1005)
VDDQKL, (SEQ ID NO:1006)
DDQKLVEFAK (SEQ ID NO:1007)
DDQKLVEFA (SEQ ID NO:1008)
DDQKLVEF' (SEQ ID NO:1009)
DDQKLVF' (SEQ ID NO:1010)
DDQKLV (SEQ ID NO:1011)
DDQKL, (SEQ ID NO:1012)
DQKLVEFAED (SEQ ID NO:1013)
DQKLVEFAE (SEQ ID NO:1014)
DQKLVEFA (SEQ ID NO:1015)
DQKLVEF' (SEQ ID NO:1016)
DQKLVF' (SEQ ID NO:1017)
DQKLV (SEQ ID NO:1018)
DQKL, (SEQ ID NO:1019)
QKLVEFAEDV (SEQ ID NO:1020)
QKLVEFAED (SEQ ID NO:1021)
QKLVEFAE (SEQ ID NO:1022)
QKLVEFA (SEQ ID NO:1023)
QKLVEF' (SEQ ID NO:1024)
QKLVF' (SEQ ID NO:1025)
QKLV (SEQ ID NO:1026)
QKL, (SEQ ID NO:1027)
KLVEFAEDVG (SEQ ID NO:1028)
KLVEFAEDV (SEQ ID NO:1029)
KLVEFAED (SEQ ID NO:1030)
KLVEFAE (SEQ ID NO:1031)
KLVEFA (SEQ ID NO:1032)
KLVEF' (SEQ ID NO:1033)
KLVF' (SEQ ID NO:1034)
KLV (SEQ ID NO:1035)
LVEFAEDVG (SEQ ID NO:1036)
LVEFAEDV (SEQ ID NO:1037)
LVEFAED (SEQ ID NO:1038)
LVEFAE (SEQ ID NO:1039)
LVEFA (SEQ ID NO:1040)
LVEF' (SEQ ID NO:1041)

LVF (SEQ ID NO:1042)
VDFAEDVG (SEQ ID NO:1043)
VDFAEDV (SEQ ID NO:1044)
VDFAED (SEQ ID NO:1045)
VDFAK (SEQ ID NO:1046)
VDFA (SEQ ID NO:1047)
VDF (SEQ ID NO:1048)
DFAEDVG (SEQ ID NO:1049)
DFAEDV (SEQ ID NO:1050)
DFAED (SEQ ID NO:1051)
DFAK (SEQ ID NO:1052)
DFA (SEQ ID NO:1053)
FAEDVG (SEQ ID NO:1054)
FAEDV (SEQ ID NO:1055)
FAED (SEQ ID NO:1056)
FAK (SEQ ID NO:1057)

Tau免疫原：

QIVYKPV (SEQ ID NO:39)
QIVYKP (SEQ ID NO:40)
QIVYKSV (SEQ ID NO:41)
EIVYKSV (SEQ ID NO:42)
QIVYKS (SEQ ID NO:83)
EIVYKSP (SEQ ID NO:43)
EIVYKS (SEQ ID NO:84)
EIVYKPV (SEQ ID NO:44)
EIVYKP (SEQ ID NO:85)
IVYKSPV (SEQ ID NO:45)
IVYK (SEQ ID NO:46)
CNIKIIVPG (SEQ ID NO:86)
CNIKIIVP (SEQ ID NO:47)
NIKIIVP (SEQ ID NO:48)
IIVPGGG (SEQ ID NO:49)
IIVPGG (SEQ ID NO:50)
IIKPGGG (SEQ ID NO:51)
IIKPGG (SEQ ID NO:52)
KIIVPGGG (SEQ ID NO:53)
KIIVPGG (SEQ ID NO:54)
IIQPGGG (SEQ ID NO:55)
IIQPGG (SEQ ID NO:56)
VQIINK (SEQ ID NO:146)
VQIINKK (SEQ ID NO:147)
VQIINKKL (SEQ ID NO:148)
QIINK (SEQ ID NO:149)
QIINKK (SEQ ID NO:150)
QIINKKL (SEQ ID NO:151)
AAAGIVTQC (SEQ ID NO:152)
AAAGIVTQAR (SEQ ID NO:153)
AAGIVTQAC (SEQ ID NO:154)
AGIVTQARC (SEQ ID NO:155)
AGIVTQAR (SEQ ID NO:156)

GYTMDQD (SEQ ID NO:157)
QGGYTMDC (SEQ ID NO:158)
QGGYTMDQD (SEQ ID NO:159)
GGYTMDQC (SEQ ID NO:160)
VPGGGSVQIV (SEQ ID NO:161)
PGGGSVQIV (SEQ ID NO:162)
GGGSVQIV (SEQ ID NO:163)
GGSVQIV (SEQ ID NO:164)
GSVQIV (SEQ ID NO:165)
SVQIV (SEQ ID NO:166)
VQIV (SEQ ID NO:167)
QIV (SEQ ID NO:168)
PGGGSVQIVY (SEQ ID NO:169)
GGGSVQIVY (SEQ ID NO:170)
GGSVQIVY (SEQ ID NO:171)
GSVQIVY (SEQ ID NO:172)
SVQIVY (SEQ ID NO:173)
VQIVY (SEQ ID NO:174)
QIVY (SEQ ID NO:175)
IVY (SEQ ID NO:176)
GGGSVQIVYK (SEQ ID NO:177)
GGSVQIVYK (SEQ ID NO:178)
GSVQIVYK (SEQ ID NO:179)
SVQIVYK (SEQ ID NO:180)
VQIVYK (SEQ ID NO:181)
QIVYK (SEQ ID NO:182)
VYK (SEQ ID NO:183)
GGSVQIVYKP (SEQ ID NO:184)
GSVQIVYKP (SEQ ID NO:185)
SVQIVYKP (SEQ ID NO:186)
VQIVYKP (SEQ ID NO:187)
IVYKP (SEQ ID NO:188)
VYKP (SEQ ID NO:189)
YKP (SEQ ID NO:190)
GSVQIVYKPV (SEQ ID NO:191)
SVQIVYKPV (SEQ ID NO:192)
VQIVYKPV (SEQ ID NO:193)
IVYKPV (SEQ ID NO:194)
VYKPV (SEQ ID NO:195)
YKPV (SEQ ID NO:196)
KPV (SEQ ID NO:197)
SVQIVYKPVD (SEQ ID NO:198)
VQIVYKPVD (SEQ ID NO:199)
QIVYKPVD (SEQ ID NO:200)
IVYKPVD (SEQ ID NO:201)
VYKPVD (SEQ ID NO:203)
YKPVD (SEQ ID NO:204)
KPVD (SEQ ID NO:205)
PVD (SEQ ID NO:206)
VQIVYKPVDL (SEQ ID NO:207)
QIVYKPVDL (SEQ ID NO:208)

IVYKPVDL (SEQ ID NO:209)
VYKPVDL (SEQ ID NO:210)
YKPVDL (SEQ ID NO:211)
KPVDL (SEQ ID NO:212)
PVDL (SEQ ID NO:213)
VDL (SEQ ID NO:214)
QIVYKPVDLS (SEQ ID NO:215)
IVYKPVDLS (SEQ ID NO:216)
VYKPVDLS (SEQ ID NO:217)
YKPVDLS (SEQ ID NO:218)
KPVDLS (SEQ ID NO:219)
PVDLS (SEQ ID NO:220)
VDLS (SEQ ID NO:221)
DLS (SEQ ID NO:222)
IVYKPVDLSK (SEQ ID NO:223)
VYKPVDLSK (SEQ ID NO:224)
YKPVDLSK (SEQ ID NO:225)
KPVDLSK (SEQ ID NO:226)
PVDLSK (SEQ ID NO:227)
VDLSK (SEQ ID NO:228)
DLSK (SEQ ID NO:229)
LSK (SEQ ID NO:230)
VYKPVDLSKV (SEQ ID NO:231)
YKPVDLSKV (SEQ ID NO:232)
KPVDLSKV (SEQ ID NO:233)
PVDLSKV (SEQ ID NO:234)
VDLSKV (SEQ ID NO:235)
DLSKV (SEQ ID NO:236)
LSKV (SEQ ID NO:237)
SKV (SEQ ID NO:238)
YKPVDLSKVT (SEQ ID NO:239)
KPVDLSKVT (SEQ ID NO:240)
PVDLSKVT (SEQ ID NO:241)
VDLSKVT (SEQ ID NO:242)
AKTDDGAKIV (SEQ ID NO:243)
KTDDGAKIV (SEQ ID NO:244)
TDDGAKIV (SEQ ID NO:245)
DDGAKIV (SEQ ID NO:246)
DGAKIV (SEQ ID NO:247)
GAKIV (SEQ ID NO:248)
AKIV (SEQ ID NO:249)
KIV (SEQ ID NO:250)
KTDDGAKIVY (SEQ ID NO:251)
TDDGAKIVY (SEQ ID NO:252)
DDGAKIVY (SEQ ID NO:253)
DGAKIVY (SEQ ID NO:254)
GAKIVY (SEQ ID NO:255)
AKIVY (SEQ ID NO:256)
KIVY (SEQ ID NO:257)
IVY (SEQ ID NO:258)
TDDGAKIVYK (SEQ ID NO:259)

DIIGAKIVYK (SEQ ID NO:260)
IIGAKIVYK (SEQ ID NO:261)
GAKIVYK (SEQ ID NO:262)
AKIVYK (SEQ ID NO:263)
KIVYK (SEQ ID NO:264)
IVYK (SEQ ID NO:265)
DIIGAKIVYKS (SEQ ID NO:266)
IIGAKIVYKS (SEQ ID NO:267)
GAKIVYKS (SEQ ID NO:268)
AKIVYKS (SEQ ID NO:269)
KIVYKS (SEQ ID NO:270)
IVYKS (SEQ ID NO:271)
VYKS (SEQ ID NO:272)
YKS (SEQ ID NO:273)
IIGAKIVYKSP (SEQ ID NO:274)
GAKIVYKSP (SEQ ID NO:275)
AKIVYKSP (SEQ ID NO:276)
KIVYKSP (SEQ ID NO:277)
IVYKSP (SEQ ID NO:278)
VYKSP (SEQ ID NO:279)
YKSP (SEQ ID NO:280)
KSP (SEQ ID NO:281)
GAKIVYKSPV (SEQ ID NO:282)
AKIVYKSPV (SEQ ID NO:283)
KIVYKSPV (SEQ ID NO:284)
IVYKSPV (SEQ ID NO:285)
VYKSPV (SEQ ID NO:286)
YKSPV (SEQ ID NO:287)
KSPV (SEQ ID NO:288)
SPV (SEQ ID NO:289)
AKIVYKSPVV (SEQ ID NO:290)
KIVYKSPVV (SEQ ID NO:291)
IVYKSPVV (SEQ ID NO:292)
VYKSPVV (SEQ ID NO:293)
YKSPVV (SEQ ID NO:294)
KSPVV (SEQ ID NO:295)
SPVV (SEQ ID NO:296)
PVV (SEQ ID NO:297)
KIVYKSPVVS (SEQ ID NO:298)
IVYKSPVVS (SEQ ID NO:299)
VYKSPVVS (SEQ ID NO:300)
YKSPVVS (SEQ ID NO:301)
KSPVVS (SEQ ID NO:302)
SPVVS (SEQ ID NO:303)
PVVS (SEQ ID NO:304)
VVS (SEQ ID NO:305)
IVYKSPVVSG (SEQ ID NO:306)
VYKSPVVSG (SEQ ID NO:307)
YKSPVVSG (SEQ ID NO:308)
KSPVVSG (SEQ ID NO:309)
SPVVSG (SEQ ID NO:310)

PVVSG (SEQ ID NO:311)
VVSG (SEQ ID NO:312)
VSG (SEQ ID NO:313)
VYKSPVVSGD (SEQ ID NO:314)
YKSPVVSGD (SEQ ID NO:315)
KSPVVSGD (SEQ ID NO:316)
SPVVSGD (SEQ ID NO:317)
PVVSGD (SEQ ID NO:318)
VVSGD (SEQ ID NO:319)
VSGD (SEQ ID NO:320)
SGD (SEQ ID NO:321)
YKSPVVSGDT (SEQ ID NO:322)
KSPVVSGDT (SEQ ID NO:323)
SPVVSGDT (SEQ ID NO:324)
PVVSGDT (SEQ ID NO:325)
VVSGDT (SEQ ID NO:326)
VSGDT (SEQ ID NO:327)
SGDT (SEQ ID NO:328)
GDT (SEQ ID NO:329)
KSPVVSGDTS (SEQ ID NO:330)
SPVVSGDTS (SEQ ID NO:331)
PVVSGDTS (SEQ ID NO:332)
VVSGDTS (SEQ ID NO:333)
VSGDTS (SEQ ID NO:334)
SGDTS (SEQ ID NO:335)
GDTS (SEQ ID NO:336)
DTS (SEQ ID NO:337)
SPVVSGDTSP (SEQ ID NO:338)
PVVSGDTSP (SEQ ID NO:339)
VVSGDTSP (SEQ ID NO:340)
VSGDTSP (SEQ ID NO:341)
SGDTSP (SEQ ID NO:342)
GDTSP (SEQ ID NO:343)
DTSP (SEQ ID NO:344)
TSP (SEQ ID NO:345)
PVVSGDTSPR (SEQ ID NO:346)
VVSGDTSPR (SEQ ID NO:347)
VSGDTSPR (SEQ ID NO:348)
SGDTSPR (SEQ ID NO:349)
GDTSPR (SEQ ID NO:350)
DTSPR (SEQ ID NO:351)
TSPR (SEQ ID NO:352)
SPR (SEQ ID NO:353)
IQPGGGKVQI (SEQ ID NO:354)
QPGGGKVQI (SEQ ID NO:355)
PGGGKVQI (SEQ ID NO:356)
GGGKVQI (SEQ ID NO:357)
GGKVQI (SEQ ID NO:358)
GKVQI (SEQ ID NO:359)
KVQI (SEQ ID NO:360)
VQI (SEQ ID NO:361)

QPGGGKVQII (SEQ ID NO:362)
PGGGKVQII (SEQ ID NO:363)
GGGKVQII (SEQ ID NO:365)
GGKVQII (SEQ ID NO:366)
GKVQII (SEQ ID NO:367)
KVQII (SEQ ID NO:368)
VQII (SEQ ID NO:369)
QII (SEQ ID NO:370)
PGGGKVQIIN (SEQ ID NO:371)
GGGKVQIIN (SEQ ID NO:372)
GGKVQIIN (SEQ ID NO:373)
GKVQIIN (SEQ ID NO:374)
KVQIIN (SEQ ID NO:375)
VQIIN (SEQ ID NO:376)
QIIN (SEQ ID NO:377)
IIN (SEQ ID NO:378)
GGGKVQIINK (SEQ ID NO:379)
GGKVQIINK (SEQ ID NO:380)
GKVQIINK (SEQ ID NO:381)
KVQIINK (SEQ ID NO:382)
IINK (SEQ ID NO:383)
INK (SEQ ID NO:384)
GGKVQIINKK (SEQ ID NO:385)
GKVQIINKK (SEQ ID NO:386)
KVQIINKK (SEQ ID NO:387)
IINKK (SEQ ID NO:388)
INKK (SEQ ID NO:389)
NKK (SEQ ID NO:390)
GKVQIINKKI. (SEQ ID NO:391)
KVQIINKKI. (SEQ ID NO:392)
IINKKI. (SEQ ID NO:393)
INKKI. (SEQ ID NO:394)
NKKI. (SEQ ID NO:395)
KKI. (SEQ ID NO:396)
KVQIINKKIJ) (SEQ ID NO:397)
VQIINKKIJ) (SEQ ID NO:398)
QIINKKIJ) (SEQ ID NO:399)
IINKKIJ) (SEQ ID NO:400)
INKKIJ) (SEQ ID NO:401)
NKKIJ) (SEQ ID NO:402)
KKIJ) (SEQ ID NO:403)
KIJ) (SEQ ID NO:404)
VQIINKKIJJI. (SEQ ID NO:405)
QIINKKIJJI. (SEQ ID NO:406)
IINKKIJJI. (SEQ ID NO:407)
INKKIJJI. (SEQ ID NO:408)
NKKIJJI. (SEQ ID NO:409)
KKIJJI. (SEQ ID NO:410)
KIJJI. (SEQ ID NO:411)
IJJI. (SEQ ID NO:412)
QIINKKIJJI.S (SEQ ID NO:413)

TTNKKLDLS (SEQ ID NO:414)
TNKKLDLS (SEQ ID NO:415)
NKKLDLS (SEQ ID NO:416)
KKLDLS (SEQ ID NO:417)
KLDLS (SEQ ID NO:418)
LDLS (SEQ ID NO:419)
TTNKKLDLSN (SEQ ID NO:420)
TNKKLDLSN (SEQ ID NO:421)
NKKLDLSN (SEQ ID NO:422)
KKLDLSN (SEQ ID NO:423)
KLDLSN (SEQ ID NO:424)
LDLSN (SEQ ID NO:425)
DLSN (SEQ ID NO:426)
LSN (SEQ ID NO:427)
TNKKLDLSNV (SEQ ID NO:428)
NKKLDLSNV (SEQ ID NO:429)
KKLDLSNV (SEQ ID NO:430)
KLDLSNV (SEQ ID NO:431)
LDLSNV (SEQ ID NO:432)
DLSNV (SEQ ID NO:433)
LSNV (SEQ ID NO:434)
SNV (SEQ ID NO:435)
NKKLDLSNVQ (SEQ ID NO:436)
KKLDLSNVQ (SEQ ID NO:437)
KLDLSNVQ (SEQ ID NO:438)
LDLSNVQ (SEQ ID NO:439)
DLSNVQ (SEQ ID NO:440)
LSNVQ (SEQ ID NO:441)
SNVQ (SEQ ID NO:442)
NVQ (SEQ ID NO:443)
KKLDLSNVQS (SEQ ID NO:444)
KLDLSNVQS (SEQ ID NO:445)
LDLSNVQS (SEQ ID NO:446)
DLSNVQS (SEQ ID NO:447)
LSNVQS (SEQ ID NO:448)
SNVQS (SEQ ID NO:449)
NVQS (SEQ ID NO:450)
VQS (SEQ ID NO:451)
SKCGSKDNIK (SEQ ID NO:452)
KCGSKDNIK (SEQ ID NO:453)
CGSKDNIK (SEQ ID NO:454)
GSKDNIK (SEQ ID NO:455)
SKDNIK (SEQ ID NO:456)
KDNIK (SEQ ID NO:457)
DNIK (SEQ ID NO:458)
NIK (SEQ ID NO:459)
KCGSKDNIKD (SEQ ID NO:460)
CGSKDNIKD (SEQ ID NO:461)
GSKDNIKD (SEQ ID NO:462)
SKDNIKD (SEQ ID NO:463)
KDNIKD (SEQ ID NO:464)

DNIKII (SEQ ID NO:465)
NIKII (SEQ ID NO:466)
IKII (SEQ ID NO:467)
CGSKDNIKIIV (SEQ ID NO:468)
GSKDNIKIIV (SEQ ID NO:469)
SKDNIKIIV (SEQ ID NO:470)
KDNIKIIV (SEQ ID NO:471)
DNIKIIV (SEQ ID NO:472)
NIKIIV (SEQ ID NO:473)
IKIIV (SEQ ID NO:474)
KIIV (SEQ ID NO:475)
GSKDNIKIIVP (SEQ ID NO:476)
SKDNIKIIVP (SEQ ID NO:477)
KDNIKIIVP (SEQ ID NO:478)
DNIKIIVP (SEQ ID NO:479)
IKIIVP (SEQ ID NO:480)
KIIVP (SEQ ID NO:481)
IIVP (SEQ ID NO:482)
SKDNIKIIVPG (SEQ ID NO:483)
KDNIKIIVPG (SEQ ID NO:484)
DNIKIIVPG (SEQ ID NO:485)
NIKIIVPG (SEQ ID NO:486)
IKIIVPG (SEQ ID NO:487)
KIIVPG (SEQ ID NO:488)
IIVPG (SEQ ID NO:489)
VPG (SEQ ID NO:490)
KDNIKIIVPGG (SEQ ID NO:491)
DNIKIIVPGG (SEQ ID NO:492)
NIKIIVPGG (SEQ ID NO:493)
IKIIVPGG (SEQ ID NO:494)
KIIVPGG (SEQ ID NO:495)
VPGG (SEQ ID NO:496)
PGG (SEQ ID NO:497)
DNIKIIVPGGG (SEQ ID NO:498)
NIKIIVPGGG (SEQ ID NO:499)
IKIIVPGGG (SEQ ID NO:500)
VPGGG (SEQ ID NO:501)
PGGG (SEQ ID NO:502)
GGG (SEQ ID NO:503)
NIKIIVPGGGS (SEQ ID NO:504)
IKIIVPGGGS (SEQ ID NO:505)
KIIVPGGGS (SEQ ID NO:506)
IIVPGGGS (SEQ ID NO:507)
VPGGGS (SEQ ID NO:508)
PGGGS (SEQ ID NO:509)
GGGS (SEQ ID NO:510)
GGS (SEQ ID NO:511)
IKIIVPGGGSV (SEQ ID NO:512)
KIIVPGGGSV (SEQ ID NO:513)
IIVPGGGSV (SEQ ID NO:514)
VPGGGSV (SEQ ID NO:515)

PGGGSV (SEQ ID NO:516)
GGGSV (SEQ ID NO:517)
GGSV (SEQ ID NO:518)
GSV (SEQ ID NO:519)
KIIVPGGGSVQ (SEQ ID NO:520)
IIVPGGGSVQ (SEQ ID NO:521)
VPGGGSVQ (SEQ ID NO:522)
PGGGSVQ (SEQ ID NO:523)
GGGSVQ (SEQ ID NO:524)
GGSVQ (SEQ ID NO:525)
GSVQ (SEQ ID NO:526)
SVQ (SEQ ID NO:527)
IIVPGGGSVQI (SEQ ID NO:528)
VPGGGSVQI (SEQ ID NO:529)
PGGGSVQI (SEQ ID NO:530)
GGGSVQI (SEQ ID NO:531)
GGSVQI (SEQ ID NO:532)
GSVQI (SEQ ID NO:533)
SVQI (SEQ ID NO:534)
GGSVQIVYKS (SEQ ID NO:535)
GSVQIVYKS (SEQ ID NO:536)
SVQIVYKS (SEQ ID NO:537)
VQIVYKS (SEQ ID NO:538)
QIVYKS (SEQ ID NO:539)
IVYKS (SEQ ID NO:540)
VYKS (SEQ ID NO:541)
YKS (SEQ ID NO:542)
GSVQIVYKSV (SEQ ID NO:543)
SVQIVYKSV (SEQ ID NO:544)
VQIVYKSV (SEQ ID NO:545)
QIVYKSV (SEQ ID NO:546)
IVYKSV (SEQ ID NO:547)
VYKSV (SEQ ID NO:548)
YKSV (SEQ ID NO:549)
SVQIVYKSVI (SEQ ID NO:550)
VQIVYKSVI (SEQ ID NO:551)
QIVYKSVI (SEQ ID NO:552)
IVYKSVI (SEQ ID NO:553)
VYKSVI (SEQ ID NO:554)
YKSVI (SEQ ID NO:555)
KSVI (SEQ ID NO:556)
SVI (SEQ ID NO:557)
VQIVYKSVII. (SEQ ID NO:558)
QIVYKSVII. (SEQ ID NO:559)
IVYKSVII. (SEQ ID NO:560)
VYKSVII. (SEQ ID NO:561)
YKSVII. (SEQ ID NO:562)
KSVII. (SEQ ID NO:563)
SVII. (SEQ ID NO:564)
QIVYKSVII.S (SEQ ID NO:565)
IVYKSVII.S (SEQ ID NO:566)

VYKSVDDLS (SEQ ID NO:567)
YKSVDDLS (SEQ ID NO:568)
KSVDDLS (SEQ ID NO:569)
SVDDLS (SEQ ID NO:570)
IVYKSVDDLSK (SEQ ID NO:571)
VYKSVDDLSK (SEQ ID NO:572)
YKSVDDLSK (SEQ ID NO:573)
KSVDDLSK (SEQ ID NO:574)
SVDDLSK (SEQ ID NO:364)
VYKSVDDLSKV (SEQ ID NO:575)
YKSVDDLSKV (SEQ ID NO:576)
KSVDDLSKV (SEQ ID NO:577)
SVDDLSKV (SEQ ID NO:578)
YKSVDDLSKVT (SEQ ID NO:579)
KSVDDLSKVT (SEQ ID NO:580)
SVDDLSKVT (SEQ ID NO:581)
DDLSKVT (SEQ ID NO:582)
DLSKVT (SEQ ID NO:583)
SKVT (SEQ ID NO:584)
KVT (SEQ ID NO:585)
DGAEIVYKSV (SEQ ID NO:586)
GAEIVYKSV (SEQ ID NO:587)
AEIVYKSV (SEQ ID NO:588)
GAEIVYKSVV (SEQ ID NO:589)
AEIVYKSVV (SEQ ID NO:590)
EIVYKSVV (SEQ ID NO:591)
IVYKSVV (SEQ ID NO:592)
VYKSVV (SEQ ID NO:593)
YKSVV (SEQ ID NO:594)
KSVV (SEQ ID NO:595)
SVV (SEQ ID NO:596)
AEIVYKSVVS (SEQ ID NO:597)
EIVYKSVVS (SEQ ID NO:598)
IVYKSVVS (SEQ ID NO:599)
VYKSVVS (SEQ ID NO:600)
YKSVVS (SEQ ID NO:601)
KSVVS (SEQ ID NO:602)
SVVS (SEQ ID NO:603)
EIVYKSVVSG (SEQ ID NO:604)
IVYKSVVSG (SEQ ID NO:605)
VYKSVVSG (SEQ ID NO:606)
YKSVVSG (SEQ ID NO:607)
KSVVSG (SEQ ID NO:608)
SVVSG (SEQ ID NO:609)
VVSG (SEQ ID NO:610)
VSG (SEQ ID NO:611)
IVYKSVVSGD (SEQ ID NO:612)
VYKSVVSGD (SEQ ID NO:613)
YKSVVSGD (SEQ ID NO:614)
KSVVSGD (SEQ ID NO:615)
SVVSGD (SEQ ID NO:616)

VVSGD (SEQ ID NO:617)
VYKSVVSGDT (SEQ ID NO:618)
YKSVVSGDT (SEQ ID NO:619)
KSVVSGDT (SEQ ID NO:620)
SVVSGDT (SEQ ID NO:621)
YKSVVSGDTS (SEQ ID NO:622)
KSVVSGDTS (SEQ ID NO:623)
SVVSGDTS (SEQ ID NO:624)
YKSVVSGDTS (SEQ ID NO:625)
KSVVSGDTS (SEQ ID NO:626)
SVVSGDTS (SEQ ID NO:627)
VVSGDTS (SEQ ID NO:628)
KSVVSGDTSP (SEQ ID NO:629)
SVVSGDTSP (SEQ ID NO:630)
SVVSGDTSPR (SEQ ID NO:631)
DIIGAEIVYKP (SEQ ID NO:632)
IIGAEIVYKP (SEQ ID NO:633)
GAEIVYKP (SEQ ID NO:634)
AEIVYKP (SEQ ID NO:635)
IIGAEIVYKPV (SEQ ID NO:636)
GAEIVYKPV (SEQ ID NO:637)
AEIVYKPV (SEQ ID NO:638)
GAEIVYKPVV (SEQ ID NO:639)
AEIVYKPVV (SEQ ID NO:640)
EIVYKPVV (SEQ ID NO:641)
IVYKPVV (SEQ ID NO:642)
VYKPVV (SEQ ID NO:643)
YKPVV (SEQ ID NO:644)
KPVV (SEQ ID NO:645)
AEIVYKPVVS (SEQ ID NO:646)
EIVYKPVVS (SEQ ID NO:647)
IVYKPVVS (SEQ ID NO:648)
VYKPVVS (SEQ ID NO:649)
YKPVVS (SEQ ID NO:650)
KPVVS (SEQ ID NO:651)
EIVYKPVVSG (SEQ ID NO:652)
IVYKPVVSG (SEQ ID NO:653)
VYKPVVSG (SEQ ID NO:654)
YKPVVSG (SEQ ID NO:655)
KPVVSG (SEQ ID NO:656)
IVYKPVVSGD (SEQ ID NO:657)
VYKPVVSGD (SEQ ID NO:658)
YKPVVSGD (SEQ ID NO:659)
KPVVSGD (SEQ ID NO:660)
VYKPVVSGDT (SEQ ID NO:661)
YKPVVSGDT (SEQ ID NO:662)
KPVVSGDT (SEQ ID NO:663)
YKPVVSGDTS (SEQ ID NO:664)
KPVVSGDTS (SEQ ID NO:665)
PVVSGDTS (SEQ ID NO:666)
VVSGDTS (SEQ ID NO:667)

KPVVSGDTSP (SEQ ID NO:668)
CNIK (SEQ ID NO:669)
CNIKII (SEQ ID NO:670)
CNIKIIV (SEQ ID NO:671)
CNIKIIVPGG (SEQ ID NO:672)
CNIKIIVPGGG (SEQ ID NO:673)
CNIKIIVPGGGS (SEQ ID NO:674)
ENLKIIQPGGG (SEQ ID NO:675)
NLKIIQPGGG (SEQ ID NO:676)
LKIIQPGGG (SEQ ID NO:677)
KIIQPGGG (SEQ ID NO:678)
IIQPGGG (SEQ ID NO:679)
QPGGG (SEQ ID NO:680)
TENLKIIQPGG (SEQ ID NO:681)
ENLKIIQPGG (SEQ ID NO:682)
NLKIIQPGG (SEQ ID NO:683)
LKIIQPGG (SEQ ID NO:684)
KIIQPGG (SEQ ID NO:685)
IIQPGG (SEQ ID NO:686)
QPGG (SEQ ID NO:687)
TENLKIIQPG (SEQ ID NO:688)
ENLKIIQPG (SEQ ID NO:689)
NLKIIQPG (SEQ ID NO:690)
LKIIQPG (SEQ ID NO:691)
KIIQPG (SEQ ID NO:692)
IIQPG (SEQ ID NO:693)
QPG (SEQ ID NO:694)
TENLKIIQP (SEQ ID NO:695)
ENLKIIQP (SEQ ID NO:696)
NLKIIQP (SEQ ID NO:697)
LKIIQP (SEQ ID NO:698)
KIIQP (SEQ ID NO:699)
IIQP (SEQ ID NO:700)
TENLKIIQ (SEQ ID NO:701)
ENLKIIQ (SEQ ID NO:702)
NLKIIQ (SEQ ID NO:703)
LKIIQ (SEQ ID NO:704)
KIIQ (SEQ ID NO:705)
TENLKII (SEQ ID NO:706)
ENLKII (SEQ ID NO:707)
NLKII (SEQ ID NO:708)
LKII (SEQ ID NO:709)
TENLK (SEQ ID NO:710)
ENLK (SEQ ID NO:711)
NLK (SEQ ID NO:712)
TENL (SEQ ID NO:713)
ENL (SEQ ID NO:714)
TEN (SEQ ID NO:715)
KDNIKIIVPGGG (SEQ ID NO:716)
KDNI (SEQ ID NO:717)
KDN (SEQ ID NO:718)

IKDVGGG (SEQ ID NO:719)
IKDVGG (SEQ ID NO:720)
IKDVG (SEQ ID NO:721)
KDVGGG (SEQ ID NO:722)
KDVGG (SEQ ID NO:723)
KDVG (SEQ ID NO:724)
LGNTDDKPGGG (SEQ ID NO:725)
GNTDDKPGGG (SEQ ID NO:726)
NTDDKPGGG (SEQ ID NO:727)
TDDKPGGG (SEQ ID NO:728)
DDKPGGG (SEQ ID NO:729)
KPGGG (SEQ ID NO:730)
LGNTDDKPGG (SEQ ID NO:731)
GNTDDKPGG (SEQ ID NO:732)
NTDDKPGG (SEQ ID NO:733)
TDDKPGG (SEQ ID NO:734)
DDKPGG (SEQ ID NO:735)
KPGG (SEQ ID NO:736)
LGNTDDKPG (SEQ ID NO:737)
GNTDDKPG (SEQ ID NO:738)
NTDDKPG (SEQ ID NO:739)
TDDKPG (SEQ ID NO:740)
DDKPG (SEQ ID NO:741)
DKPG (SEQ ID NO:742)
KPG (SEQ ID NO:743)
LGNTDDKP (SEQ ID NO:744)
GNTDDKP (SEQ ID NO:745)
NTDDKP (SEQ ID NO:746)
TDDKP (SEQ ID NO:747)
DDKP (SEQ ID NO:748)
DKP (SEQ ID NO:749)
LGNTDDK (SEQ ID NO:750)
GNTDDK (SEQ ID NO:751)
NTDDK (SEQ ID NO:752)
TDDK (SEQ ID NO:753)
DDK (SEQ ID NO:754)
LGNTDD (SEQ ID NO:755)
GNTDD (SEQ ID NO:756)
NTDD (SEQ ID NO:757)
TDD (SEQ ID NO:758)
LGNTD (SEQ ID NO:759)
GNTD (SEQ ID NO:760)
NTD (SEQ ID NO:761)
LGNT (SEQ ID NO:762)
GNT (SEQ ID NO:763)
LGN (SEQ ID NO:764)
LDNTTDVPGGG (SEQ ID NO:765)
DNTTDVPGGG (SEQ ID NO:766)
NTTDVPGGG (SEQ ID NO:767)
TTDVPGGG (SEQ ID NO:768)
TDVPGGG (SEQ ID NO:769)

LDNITDVPGG (SEQ ID NO:770)
DNITDVPGG (SEQ ID NO:771)
NITDVPGG (SEQ ID NO:772)
ITDVPGG (SEQ ID NO:773)
TDVPGG (SEQ ID NO:774)
LDNITDVPG (SEQ ID NO:775)
DNITDVPG (SEQ ID NO:776)
NITDVPG (SEQ ID NO:777)
ITDVPG (SEQ ID NO:778)
TDVPG (SEQ ID NO:779)
LDNITDVP (SEQ ID NO:780)
DNITDVP (SEQ ID NO:781)
NITDVP (SEQ ID NO:782)
ITDVP (SEQ ID NO:783)
TDVP (SEQ ID NO:784)
LDNITDV (SEQ ID NO:785)
DNITDV (SEQ ID NO:786)
NITDV (SEQ ID NO:787)
ITDV (SEQ ID NO:788)
TDV (SEQ ID NO:789)
LDNITD (SEQ ID NO:790)
DNITD (SEQ ID NO:791)
NITD (SEQ ID NO:792)
ITD (SEQ ID NO:793)
LDNIT (SEQ ID NO:794)
DNIT (SEQ ID NO:795)
NIT (SEQ ID NO:796)
LDNI (SEQ ID NO:797)
LDN (SEQ ID NO:798)
KNVKSKIGST (SEQ ID NO:799)
NVKSKIGST (SEQ ID NO:800)
VKSKIGST (SEQ ID NO:801)
KSKIGST (SEQ ID NO:802)
SKIGST (SEQ ID NO:803)
KIGST (SEQ ID NO:804)
IGST (SEQ ID NO:805)
GST (SEQ ID NO:806)
NVKSKIGSTK (SEQ ID NO:807)
VKSKIGSTK (SEQ ID NO:808)
KSKIGSTK (SEQ ID NO:809)
SKIGSTK (SEQ ID NO:810)
KIGSTK (SEQ ID NO:811)
IGSTK (SEQ ID NO:812)
GSTK (SEQ ID NO:813)
STK (SEQ ID NO:814)
VKSKIGSTKN (SEQ ID NO:815)
KSKIGSTKN (SEQ ID NO:816)
SKIGSTKN (SEQ ID NO:817)
KIGSTKN (SEQ ID NO:818)
IGSTKN (SEQ ID NO:819)
GSTKN (SEQ ID NO:820)

STEN (SEQ ID NO:821)
KSKIGSTENL (SEQ ID NO:822)
SKIGSTENL (SEQ ID NO:823)
KIGSTENL (SEQ ID NO:824)
IGSTENL (SEQ ID NO:825)
GSTENL (SEQ ID NO:826)
STENL (SEQ ID NO:827)
SKIGSTENLK (SEQ ID NO:828)
KIGSTENLK (SEQ ID NO:829)
IGSTENLK (SEQ ID NO:830)
GSTENLK (SEQ ID NO:831)
STENLK (SEQ ID NO:832)
KIGSTENLKQ (SEQ ID NO:833)
IGSTENLKQ (SEQ ID NO:834)
GSTENLKQ (SEQ ID NO:835)
STENLKQ (SEQ ID NO:836)
IGSTENLKQQ (SEQ ID NO:837)
GSTENLKQQ (SEQ ID NO:838)
STENLKQQ (SEQ ID NO:839)
GSTENLKQQP (SEQ ID NO:840)
STENLKQQP (SEQ ID NO:841)
STENLKQQPG (SEQ ID NO:842)
SNVQSKCGSK (SEQ ID NO:843)
NVQSKCGSK (SEQ ID NO:844)
VQSKCGSK (SEQ ID NO:845)
QSKCGSK (SEQ ID NO:846)
SKCGSK (SEQ ID NO:847)
KCGSK (SEQ ID NO:848)
CGSK (SEQ ID NO:849)
GSK (SEQ ID NO:850)
NVQSKCGSKD (SEQ ID NO:851)
VQSKCGSKD (SEQ ID NO:852)
QSKCGSKD (SEQ ID NO:853)
SKCGSKD (SEQ ID NO:854)
KCGSKD (SEQ ID NO:855)
CGSKD (SEQ ID NO:856)
GSKD (SEQ ID NO:857)
SKD (SEQ ID NO:858)
VQSKCGSKDN (SEQ ID NO:859)
QSKCGSKDN (SEQ ID NO:860)
SKCGSKDN (SEQ ID NO:861)
KCGSKDN (SEQ ID NO:862)
CGSKDN (SEQ ID NO:863)
GSKDN (SEQ ID NO:864)
SKDN (SEQ ID NO:865)
QSKCGSKDNI (SEQ ID NO:866)
SKCGSKDNI (SEQ ID NO:867)
KCGSKDNI (SEQ ID NO:868)
CGSKDNI (SEQ ID NO:869)
GSKDNI (SEQ ID NO:870)
SKDNI (SEQ ID NO:871)

SKVTSKCGS]. (SEQ ID NO:870)
KVTSKCGS]. (SEQ ID NO:871)
VTSKCGS]. (SEQ ID NO:872)
TSKCGS]. (SEQ ID NO:873)
SKCGS]. (SEQ ID NO:874)
KCGS]. (SEQ ID NO:875)
CGS]. (SEQ ID NO:876)
GS]. (SEQ ID NO:877)
KVTSKCGS]G (SEQ ID NO:878)
VTSKCGS]G (SEQ ID NO:879)
TSKCGS]G (SEQ ID NO:880)
SKCGS]G (SEQ ID NO:881)
KCGS]G (SEQ ID NO:882)
CGS]G (SEQ ID NO:883)
GS]G (SEQ ID NO:884)
S]G (SEQ ID NO:885)
VTSKCGS]GN (SEQ ID NO:886)
TSKCGS]GN (SEQ ID NO:887)
SKCGS]GN (SEQ ID NO:888)
KCGS]GN (SEQ ID NO:889)
CGS]GN (SEQ ID NO:890)
GS]GN (SEQ ID NO:891)
S]GN (SEQ ID NO:892)
TSKCGS]GN] (SEQ ID NO:893)
SKCGS]GN] (SEQ ID NO:894)
KCGS]GN] (SEQ ID NO:895)
CGS]GN] (SEQ ID NO:896)
GS]GN] (SEQ ID NO:897)
S]GN] (SEQ ID NO:898)
KCGS]GN]]] (SEQ ID NO:899)
CGS]GN]]] (SEQ ID NO:900)
GS]GN]]] (SEQ ID NO:901)
S]GN]]] (SEQ ID NO:902)
CGS]GN]]]K (SEQ ID NO:903)
GS]GN]]]K (SEQ ID NO:904)
S]GN]]]K (SEQ ID NO:905)
GS]GN]]]KP (SEQ ID NO:906)
S]GN]]]KP (SEQ ID NO:907)
S]GN]]]KPG (SEQ ID NO:908)
DRVQSK]GS]. (SEQ ID NO:909)
RVQSK]GS]. (SEQ ID NO:910)
VQSK]GS]. (SEQ ID NO:911)
QSK]GS]. (SEQ ID NO:912)
SK]GS]. (SEQ ID NO:913)
K]GS]. (SEQ ID NO:914)

IGSL (SEQ ID NO:922)
RVQSKIGSLD (SEQ ID NO:923)
VQSKIGSLD (SEQ ID NO:924)
QSKIGSLD (SEQ ID NO:925)
SKIGSLD (SEQ ID NO:926)
KIGSLD (SEQ ID NO:927)
IGSLD (SEQ ID NO:928)
GSLD (SEQ ID NO:929)
SLD (SEQ ID NO:930)
VQSKIGSLDN (SEQ ID NO:931)
QSKIGSLDN (SEQ ID NO:932)
SKIGSLDN (SEQ ID NO:933)
KIGSLDN (SEQ ID NO:934)
IGSLDN (SEQ ID NO:935)
GSLDN (SEQ ID NO:936)
SLDN (SEQ ID NO:937)
QSKIGSLDNI (SEQ ID NO:938)
SKIGSLDNI (SEQ ID NO:939)
KIGSLDNI (SEQ ID NO:940)
IGSLDNI (SEQ ID NO:941)
GSLDNI (SEQ ID NO:942)
SKIGSLDNIT (SEQ ID NO:943)
KIGSLDNIT (SEQ ID NO:944)
IGSLDNIT (SEQ ID NO:945)
GSLDNIT (SEQ ID NO:946)
SLDNIT (SEQ ID NO:947)
KIGSLDNITI (SEQ ID NO:948)
IGSLDNITI (SEQ ID NO:949)
GSLDNITI (SEQ ID NO:950)
SLDNITI (SEQ ID NO:951)
IGSLDNITIV (SEQ ID NO:952)
GSLDNITIV (SEQ ID NO:953)
SLDNITIV (SEQ ID NO:954)
GSLDNITIVP (SEQ ID NO:955)
SLDNITIVP (SEQ ID NO:956)
SLDNITIVPG (SEQ ID NO:957)
PDLKNVKS (SEQ ID NO:958)
DLKNVKSK (SEQ ID NO:959)
LKNVKSKI (SEQ ID NO:960)
KNVKSKIG (SEQ ID NO:961)
NVKSKIGS (SEQ ID NO:962)
DLSNVQSK (SEQ ID NO:963)
LSNVQSKC (SEQ ID NO:964)
SNVQSKCG (SEQ ID NO:965)
NVQSKCGS (SEQ ID NO:966)
VDLSKVTS (SEQ ID NO:967)
DLSKVTSK (SEQ ID NO:968)
LSKVTSKC (SEQ ID NO:969)
SKVTSKCG (SEQ ID NO:970)
KVTSKCGS (SEQ ID NO:971)
LDPKDRVQ (SEQ ID NO:972)

DFKDRVQS (SEQ ID NO:973)
FKDRVQSK (SEQ ID NO:974)
KDRVQSKI (SEQ ID NO:975)
DRVQSKIG (SEQ ID NO:976)
RVQSKIGS (SEQ ID NO:977)
SKIGSTFNIKD (SEQ ID NO:978)
SKIGSTYNIKD (SEQ ID NO:979)
SKIGSKDNIKD (SEQ ID NO:980)
SKIGSKYNIKD (SEQ ID NO:981)
SKIGSIFNIKD (SEQ ID NO:982)
SKIGSIYNIKD (SEQ ID NO:983)
SKIGSTDNIKD (SEQ ID NO:984)
SKIGSTDNIKD (SEQ ID NO:985)
SKIGSKDNIKD (SEQ ID NO:986)
SKIGSIDNIKD (SEQ ID NO:987)
SKIGSIDNIKD (SEQ ID NO:988)
SKIGSTGNIKD (SEQ ID NO:989)
SKIGSTGNIKD (SEQ ID NO:990)
SKIGSKGNIKD (SEQ ID NO:991)
SKIGSKGNIKD (SEQ ID NO:992)
SKIGSIGNIKD (SEQ ID NO:993)
SKIGSIGNIKD (SEQ ID NO:994)

Lys Xaa_1 Xaa_2 Ser Xaa_3 Xaa_4 Asn Xaa_5 Xaa_6 His (SEQ ID NO:995)，其中

Xaa_1 為D或C；

Xaa_2為G；

Xaa_3為T、K或L；

Xaa_4為E、D或G；

Xaa_5為L或I；

Xaa_6為K、H或T。

(Q/K)IVYK(S/P) (SEQ ID NO: 996)

DAEFRIIDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)
DAEFRIIDRREIVYKSV (SEQ ID NO:58)
DAEFRIIDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59)
DAEFRIIDRRQIVYKPVC (SEQ ID NO:60)
DAEFRIIDRRQIVYKPVAAC (SEQ ID NO:61)
DAEFRIIDRRQIVYKPVKKC (SEQ ID NO:62)
DAEFRIIDRREIVYKSPGGC (SEQ ID NO:63)
DAEFRIIDRREIVYKSPAAC (SEQ ID NO:64)
DAEFRIIDRREIVYKSPC (SEQ ID NO:65)
DAEFRIIDRREIVYKSPKKC (SEQ ID NO:66)
DAEFRIIDSGYEVHIQKLFFAEDVGSNKG (SEQ ID NO:67)
GGGSVQIVYKPVDLS (SEQ ID NO:68)

Arg-Val-Arg-Arg (RVRR; SEQ ID NO:69)

Gly-Ala-Gly-Ala (GAGA; SEQ ID NO:80)

Ala-Gly-Ala-Gly (AGAG; SEQ ID NO:81)

Lys-Gly-Lys-Gly (KGKG; SEQ ID NO:82)

DAEFRHDRRQIVYKPVXXC (SEQ ID NO:70)

若存在，XX可為GG或AA或KK或SS。

DAEFRHDRREIVYKSVXXC (SEQ ID NO:79)

若存在，XX可為GG或AA或KK或SS。

DAEFRIIDC (SEQ ID NO:71)
QIVYKPVGGC (SEQ ID NO:72)
GGSQIVYKPVDLS (SEQ ID NO:73)
DAEFRIIDRREIVYKSVGGC (SEQ ID NO:74)
DAEFRIIDRREIVYKSVAAC (SEQ ID NO:75)
DAEFRIIDRREIVYKSVC (SEQ ID NO:76)
DAEFRIIDRREIVYKSVKKC (SEQ ID NO:77)
DAEFRIIDRRNIKIIVPGGC (SEQ ID NO:78)
DAEFRIIDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)
DAEFRIIDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)
DAEFRIIDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)
DAEFRIIDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)
DAEFRIIDRRSKIGSKDNIKDGGC (SEQ ID NO:1001)

MTBR肽1 QTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGK

(SEQ ID NO:1058)

MTBR肽2 VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGS

(SEQ ID NO:1059)

MTBR肽3 VQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQ

(SEQ ID NO:1060)

MTBR肽4 VEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGN

(SEQ ID NO:1061)

【序列表】

<110> 愛爾蘭商歐薩爾普羅席納有限公司(OTHAIR PROTHENA LIMITED)

<120> 用於治療阿茲海默症之多抗原決定基疫苗

<130> 20-050-WO (763-WO)

<140> TW 110118153
<141> 2021-05-19

<150> US 63/140,917
<151> 2021-01-24

<150> US 63/062,903
<151> 2020-08-07

<150> US 63/027,150
<151> 2020-05-19

<160> 1061

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 2
<211> 441
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 2

```
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1               5                  10                  15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
            20                  25                  30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
        35                  40                  45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
    50                  55                  60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65                  70                  75                  80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
                85                  90                  95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
            100                 105                 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
        115                 120                 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
    130                 135                 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145                 150                 155                 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
                165                 170                 175
```

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
210 215 220

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
225 230 235 240

Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
245 250 255

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
275 280 285

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
305 310 315 320

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
325 330 335

Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
340 345 350

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
355 360 365

Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala

370 375 380

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
385 390 395 400

Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
405 410 415

Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
420 425 430

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 4

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 5
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp
1 5

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 7

Asp Ala Glu Phe Arg His
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 8

Asp Ala Glu Phe Arg

1 5

<210> 9
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 9

Asp Ala Glu Phe
1

<210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Asp Ala Glu
1

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 11

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 12

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 14

Ala Glu Phe Arg His Asp
1 5

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 15

Ala Glu Phe Arg His
1 5

<210> 16
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

Ala Glu Phe Arg
1

<210> 17
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

Ala Glu Phe
1

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 18

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 20

Glu Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 21

Glu Phe Arg His Asp
1 5

<210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22

Glu Phe Arg His
1

<210> 23

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 23

Glu Phe Arg
1

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24

Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 25

Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 26

Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 27
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 27

Phe Arg His Asp
1

<210> 28
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 28

Phe Arg His
1

<210> 29
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 29

Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 30
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 30

Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 31
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 31

Arg His Asp Ser
1

<210> 32
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 32

Arg His Asp
1

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 33

His Asp Ser Gly Tyr

1 5

<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 34

His Asp Ser Gly
1

<210> 35
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 35

His Asp Ser
1

<210> 36
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 36

Asp Ser Gly Tyr
1

<210> 37
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 37

Asp Ser Gly
1

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 38

Ser Gly Tyr
1

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 39

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 40

Gln Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 41

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 42

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 43

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 44

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 45

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
1 5

<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 46

Ile Val Tyr Lys
1

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 47

Cys Asn Ile Lys His Val Pro
1 5

<210> 48

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 48

Asn Ile Lys His Val Pro
1 5

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 49

His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 50

His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 51

His Lys Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 52

His Lys Pro Gly Gly
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 53

Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 54

Lys His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 55
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 55

His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 56

His Gln Pro Gly Gly
1 5

<210> 57
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 57

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10 15

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 58

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5 10 15

<210> 59
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 59

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10 15

Gly Gly Cys

<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 60

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10 15

Cys

<210> 61
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 61

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5 10 15

Ala Ala Cys

<210> 62
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 62

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10 15

Lys Lys Cys

<210> 63
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 63

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5 10 15

Gly Gly Cys

<210> 64
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 64

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ala Cys

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 65

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5 10 15

Cys

<210> 66
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 66

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5 10 15

Lys Lys Cys

<210> 67
<211> 28
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 67

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly
20 25

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 68

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5 10 15

<210> 69
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 69

Arg Val Arg Arg
1

<210> 70
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(18)
<223> Xaa Xaa可爲GG或AA或KK或SS

<400> 70

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10 15

Xaa Xaa Cys

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 71

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Cys
1 5

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 72

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Gly Gly Cys
1 5 10

<210> 73
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 73

Gly Gly Ser Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 74

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10 15

Gly Gly Cys

<210> 75
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 75

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10 15

Ala Ala Cys

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 76

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10 15

Cys

<210> 77
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 77

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10 15

Lys Lys Cys

<210> 78
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 78

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

Gly Cys

<210> 79

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(18)
<223> Xaa Xaa可爲GG或AA或KK或SS

<400> 79

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10 15

Xaa Xaa Cys

<210> 80
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 80

Gly Ala Gly Ala
1

<210> 81
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 81

Ala Gly Ala Gly
1

<210> 82
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 82

Lys Gly Lys Gly
1

<210> 83
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 83

Gln Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 84
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 84

Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 85

Glu Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 86

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly
1 5

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<400> 101
000

<210> 102

<400> 102
000

<210> 103

<400> 103
000

<210> 104

<400> 104
000

<210> 105

<400> 105
000

<210> 106

<400> 106
000

<210> 107

<400> 107
000

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110

<400> 110
000

<210> 111

<400> 111
000

<210> 112

<400> 112
000

<210> 113

<400> 113
000

<210> 114

<400> 114
000

<210> 115

<400> 115
000

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117

<400> 117
000

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131
000

<210> 132

<400> 132
000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 146

Val Gln Ile Ile Asn Lys
1 5

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 147

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 148

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5

<210> 149
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 149

Gln Ile Ile Asn Lys
1 5

<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 150

Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 151

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 152

Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Cys
1 5

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 153

Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg
1 5 10

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 154

Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Cys
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 155

Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Cys
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 156

Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg
1 5

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 157

Gly Tyr Thr Met His Gln Asp
1 5

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 158

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Cys
1 5

<210> 159
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 159

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp
1 5

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 160

Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Cys
1 5

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 161

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5 10

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 162

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5

<210> 163
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 163

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 164

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5

<210> 165
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 165

Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5

<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 166

Ser Val Gln Ile Val
1 5

<210> 167
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 167

Val Gln Ile Val
1

<210> 168
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 168

Gln Ile Val
1

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 169

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr
1 5 10

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 170

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 171

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr
1 5

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 172

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr
1 5

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 173

Ser Val Gln Ile Val Tyr
1 5

<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 174

Val Gln Ile Val Tyr
1 5

<210> 175
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 175

Gln Ile Val Tyr
1

<210> 176
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 176

Ile Val Tyr
1

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 177

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5 10

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 178

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 179

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 180

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 181

Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 182

Gln Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 183
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 183

Val Tyr Lys
1

<210> 184
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 184

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro
1 5 10

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 185

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 186
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 186

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 187

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 188

Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 189
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 189

Val Tyr Lys Pro
1

<210> 190
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 190

Tyr Lys Pro
1

<210> 191
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 191

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 192

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 193
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 193

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 194
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 194

Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 195
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 195

Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 196
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 196

Tyr Lys Pro Val
1

<210> 197
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 197

Lys Pro Val
1

<210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 198

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 199

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 200

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5

<210> 201
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 201

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5

<210> 202

<400> 202
000

<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 203

Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5

<210> 204
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 204

Tyr Lys Pro Val Asp
1 5

<210> 205
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 205

Lys Pro Val Asp
1

<210> 206
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 206

Pro Val Asp
1

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 207

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 208

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu
1 5

<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 209

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu

1 5

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

<220>
<223> 合成肽

<400> 210

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu
1 5

<210> 211
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 211

Tyr Lys Pro Val Asp Leu
1 5

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

<220>
<223> 合成肽

<400> 212

Lys Pro Val Asp Leu
1 5

<210> 213
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 213

Pro Val Asp Leu
1

<210> 214
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 214

Val Asp Leu
1

<210> 215
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 215

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 216

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 217

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 218

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 219
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 219

Lys Pro Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 220
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 220

Pro Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 221
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 221

Val Asp Leu Ser
1

<210> 222
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 222

Asp Leu Ser
1

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 223

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys
1 5 10

<210> 224

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 224

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 225
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 225

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 226

Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 227

Pro Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 228

Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 229
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 229

Asp Leu Ser Lys
1

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 230

Leu Ser Lys
1

<210> 231
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 231

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5 10

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 232

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 233

Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 234

Pro Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 235

Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 236
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 236

Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 237
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 237

Leu Ser Lys Val
1

<210> 238
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 238

Ser Lys Val
1

<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 239

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5 10

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 240

Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 241

Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 242

Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 243
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 243

Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
1 5 10

<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 244

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
1 5

<210> 245
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 245

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
1 5

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 246

Asp His Gly Ala Glu Ile Val
1 5

<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 247

His Gly Ala Glu Ile Val
1 5

<210> 248
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 248

Gly Ala Glu Ile Val
1 5

<210> 249

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 249

Ala Glu Ile Val
1

<210> 250
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 250

Glu Ile Val
1

<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 251

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5 10

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 252

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5

<210> 253
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 253

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5

<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 254

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5

<210> 255
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 255

Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5

<210> 256
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 256

Ala Glu Ile Val Tyr
1 5

<210> 257
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 257

Glu Ile Val Tyr
1

<210> 258
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 258

Ile Val Tyr
1

<210> 259
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 259

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys

1 5 10

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 260

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 261
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 261

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 262

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 263
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 263

Ala Glu Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 264
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 264

Glu Ile Val Tyr Lys
1 5

<210> 265
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 265

Ile Val Tyr Lys
1

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 266

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5 10

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 267

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 268

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 269

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 270
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 270

Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 271
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 271

Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 272
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 272

Val Tyr Lys Ser
1

<210> 273
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 273

Tyr Lys Ser
1

<210> 274

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 274

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5 10

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 275

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 276
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 276

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 277
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 277

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 278
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 278

Ile Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 279
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 279

Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 280
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 280

Tyr Lys Ser Pro
1

<210> 281
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 281

Lys Ser Pro
1

<210> 282
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 282

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
1 5 10

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 283

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
1 5

<210> 284
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 284

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 285

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
1 5

<210> 286
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 286

Val Tyr Lys Ser Pro Val
1 5

<210> 287
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 287

Tyr Lys Ser Pro Val
1 5

<210> 288
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 288

Lys Ser Pro Val
1

<210> 289
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 289

Ser Pro Val
1

<210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 290

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
1 5 10

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 291

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
1 5

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 292

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
1 5

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 293

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
1 5

<210> 294
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 294

Tyr Lys Ser Pro Val Val
1 5

<210> 295
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 295

Lys Ser Pro Val Val
1 5

<210> 296
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 296

Ser Pro Val Val
1

<210> 297
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 297

Pro Val Val
1

<210> 298
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 298

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5 10

<210> 299

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 299

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5

<210> 300
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 300

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 301

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5

<210> 302
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 302

Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 303

Ser Pro Val Val Ser
1 5

<210> 304
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 304

Pro Val Val Ser
1

<210> 305
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 305

Val Val Ser
1

<210> 306
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 306

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
1 5 10

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 307

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 308
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 308

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 309

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 310
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 310

Ser Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 311
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 311

Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 312
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 312

Val Val Ser Gly
1

<210> 313
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 313

Val Ser Gly
1

<210> 314
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 314

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5 10

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 315

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 316

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 317

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 318
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 318

Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 319
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 319

Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 320
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 320

Val Ser Gly Asp
1

<210> 321
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 321

Ser Gly Asp
1

<210> 322
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 322

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5 10

<210> 323
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 323

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 324

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 324

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 325
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 325

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 326
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 326

Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 327

Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 328
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 328

Ser Gly Asp Thr
1

<210> 329
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 329

Gly Asp Thr
1

<210> 330
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 330

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5 10

<210> 331
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 331

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 332

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 333

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 334
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 334

Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 335

Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 336
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 336

Gly Asp Thr Ser
1

<210> 337
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 337

Asp Thr Ser
1

<210> 338
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 338

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5 10

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 339

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 340

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 341

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5

<210> 342
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 342

Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 343

Gly Asp Thr Ser Pro
1 5

<210> 344
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 344

Asp Thr Ser Pro
1

<210> 345
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 345

Thr Ser Pro
1

<210> 346
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 346

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5 10

<210> 347
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 347

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5

<210> 348
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 348

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5

<210> 349

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 349

Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5

<210> 350
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 350

Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5

<210> 351
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 351

Asp Thr Ser Pro Arg
1 5

<210> 352
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 352

Thr Ser Pro Arg
1

<210> 353
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 353

Ser Pro Arg
1

<210> 354
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 354

His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile
1 5 10

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 355

Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile
1 5

<210> 356
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 356

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile
1 5

<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 357

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile
1 5

<210> 358
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 358

Gly Gly Lys Val Gln Ile
1 5

<210> 359
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 359

Gly Lys Val Gln Ile

1 5

<210> 360
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 360

Lys Val Gln Ile
1

<210> 361
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 361

Val Gln Ile
1

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 362

Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile
1 5 10

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 363

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile
1 5

<210> 364
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 364

Ser Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 365
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 365

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile
1 5

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 366

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile
1 5

<210> 367
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 367

Gly Lys Val Gln Ile Ile
1 5

<210> 368
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 368

Lys Val Gln Ile Ile
1 5

<210> 369
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 369

Val Gln Ile Ile
1

<210> 370
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 370

Gln Ile Ile
1

<210> 371
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 371

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn
1 5 10

<210> 372
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 372

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn
1 5

<210> 373
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 373

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn
1 5

<210> 374

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 374

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn
1 5

<210> 375
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 375

Lys Val Gln Ile Ile Asn
1 5

<210> 376
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 376

Val Gln Ile Ile Asn
1 5

<210> 377
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 377

Gln Ile Ile Asn
1

<210> 378
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 378

Ile Ile Asn
1

<210> 379
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 379

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys
1 5 10

<210> 380
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 380

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys
1 5

<210> 381
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 381

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys
1 5

<210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 382

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys
1 5

<210> 383
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 383

Ile Ile Asn Lys
1

<210> 384
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 384

Ile Asn Lys

1

<210> 385
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 385

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5 10

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 386

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

<210> 387
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 387

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

<210> 388
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 388

Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

<210> 389
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 389

Ile Asn Lys Lys
1

<210> 390
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 390

Asn Lys Lys
1

<210> 391
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 391

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5 10

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 392

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5

<210> 393
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 393

Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5

<210> 394
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 394

Ile Asn Lys Lys Leu
1 5

<210> 395
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 395

Asn Lys Lys Leu
1

<210> 396
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 396

Lys Lys Leu
1

<210> 397
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 397

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
1 5 10

<210> 398
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 398

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
1 5

<210> 399

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 399

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
1 5

<210> 400
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 400

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
1 5

<210> 401
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 401

Ile Asn Lys Lys Leu Asp
1 5

<210> 402
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 402

Asn Lys Lys Leu Asp
1 5

<210> 403
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 403

Lys Lys Leu Asp
1

<210> 404
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 404

Lys Leu Asp
1

<210> 405
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 405

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 406
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 406

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu
1 5

<210> 407
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 407

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu
1 5

<210> 408
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 408

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu
1 5

<210> 409
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 409

Asn Lys Lys Leu Asp Leu

1 5

<210> 410
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 410

Lys Lys Leu Asp Leu
1 5

<210> 411
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 411

Lys Leu Asp Leu
1

<210> 412
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 412

Leu Asp Leu
1

<210> 413
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 413

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 414

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser
1 5

<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 415

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser
1 5

<210> 416
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 416

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser
1 5

<210> 417
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 417

Lys Lys Leu Asp Leu Ser
1 5

<210> 418
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 418

Lys Leu Asp Leu Ser
1 5

<210> 419
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 419

Leu Asp Leu Ser
1

<210> 420
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 420

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
1 5 10

<210> 421
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 421

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
1 5

<210> 422
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 422

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
1 5

<210> 423
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 423

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
1 5

<210> 424

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 424

Lys Leu Asp Leu Ser Asn
1 5

<210> 425
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 425

Leu Asp Leu Ser Asn
1 5

<210> 426
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 426

Asp Leu Ser Asn
1

<210> 427
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 427

Leu Ser Asn
1

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 428

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val
1 5 10

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 429

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val
1 5

<210> 430
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 430

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val
1 5

<210> 431
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 431

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val
1 5

<210> 432
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 432

Leu Asp Leu Ser Asn Val
1 5

<210> 433
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 433

Asp Leu Ser Asn Val
1 5

<210> 434
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 434

Leu Ser Asn Val

1

<210> 435
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 435

Ser Asn Val
1

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 436

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
1 5 10

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 437

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
1 5

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 438

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
1 5

<210> 439
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 439

Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
1 5

<210> 440
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 440

Asp Leu Ser Asn Val Gln
1 5

<210> 441
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 441

Leu Ser Asn Val Gln
1 5

<210> 442
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 442

Ser Asn Val Gln
1

<210> 443
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 443

Asn Val Gln
1

<210> 444
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 444

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
1 5 10

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 445

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
1 5

<210> 446
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 446

Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
1 5

<210> 447
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 447

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
1 5

<210> 448
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 448

Leu Ser Asn Val Gln Ser
1 5

<210> 449

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 449

Ser Asn Val Gln Ser
1 5

<210> 450
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 450

Asn Val Gln Ser
1

<210> 451
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 451

Val Gln Ser
1

<210> 452
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 452

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
1 5 10

<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 453

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
1 5

<210> 454
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 454

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
1 5

<210> 455
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 455

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
1 5

<210> 456
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 456

Ser Lys Asp Asn Ile Lys
1 5

<210> 457
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 457

Lys Asp Asn Ile Lys
1 5

<210> 458
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 458

Asp Asn Ile Lys
1

<210> 459
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 459

Asn Ile Lys

1

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 460

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 461

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
1 5

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 462

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
1 5

<210> 463
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 463

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
1 5

<210> 464
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 464

Lys Asp Asn Ile Lys His
1 5

<210> 465
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 465

Asp Asn Ile Lys His
1 5

<210> 466
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 466

Asn Ile Lys His
1

<210> 467
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 467

Ile Lys His
1

<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 468

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5 10

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 469

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 470
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 470

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 471

Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 472
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 472

Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 473
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 473

Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 474

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 474

Ile Lys His Val
1

<210> 475
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 475

Lys His Val
1

<210> 476
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 476

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro
1 5 10

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 477

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro
1 5

<210> 478
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 478

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro
1 5

<210> 479
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 479

Asp Asn Ile Lys His Val Pro
1 5

<210> 480
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 480

Ile Lys His Val Pro
1 5

<210> 481
<211> 4
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 481

Lys His Val Pro
1

<210> 482
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 482

His Val Pro
1

<210> 483
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 483

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
1 5 10

<210> 484
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 484

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 485
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 485

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
1 5

<210> 486
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 486

Asn Ile Lys His Val Pro Gly
1 5

<210> 487
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 487

Ile Lys His Val Pro Gly
1 5

<210> 488
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 488

Lys His Val Pro Gly
1 5

<210> 489
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 489

His Val Pro Gly
1

<210> 490
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 490

Val Pro Gly
1

<210> 491
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 491

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 492

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 493
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 493

Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 494
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 494

Ile Lys His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 495
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 495

Lys His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 496
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 496

Val Pro Gly Gly
1

<210> 497
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 497

Pro Gly Gly
1

<210> 498
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 498

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 499

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 499

Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 500

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 501
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 501

Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 502
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 502

Pro Gly Gly Gly
1

<210> 503
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 503

Gly Gly Gly
1

<210> 504
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 504

Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 505

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 506
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 506

Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 507
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 507

His Val Pro Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 508
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 508

Val Pro Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 509
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 509

Pro Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 510
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 510

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 511
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 511

Gly Gly Ser
1

<210> 512
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 512

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
1 5 10

<210> 513
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 513

Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
1 5

<210> 514
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 514

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
1 5

<210> 515
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 515

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
1 5

<210> 516
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 516

Pro Gly Gly Gly Ser Val
1 5

<210> 517
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 517

Gly Gly Gly Ser Val
1 5

<210> 518
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 518

Gly Gly Ser Val
1

<210> 519
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 519

Gly Ser Val
1

<210> 520
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 520

Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
1 5 10

<210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 521

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
1 5

<210> 522
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 522

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
1 5

<210> 523
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 523

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
1 5

<210> 524

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 524

Gly Gly Gly Ser Val Gln
1 5

<210> 525
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 525

Gly Gly Ser Val Gln
1 5

<210> 526
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 526

Gly Ser Val Gln
1

<210> 527
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 527

Ser Val Gln
1

<210> 528
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 528

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile
1 5 10

<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 529

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile
1 5

<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 530

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile
1 5

<210> 531
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 531

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile
1 5

<210> 532
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 532

Gly Gly Ser Val Gln Ile
1 5

<210> 533
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 533

Gly Ser Val Gln Ile
1 5

<210> 534
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 534

Ser Val Gln Ile

1

<210> 535
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 535

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser
1 5 10

<210> 536
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 536

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 537
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 537

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 538
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 538

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 539
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 539

Gln Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 540
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 540

Ile Val Tyr Lys Ser
1 5

<210> 541
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 541

Val Tyr Lys Ser
1

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 542

Tyr Lys Ser
1

<210> 543
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 543

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 544

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 545
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 545

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 546

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 547
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 547

Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 548
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 548

Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 549

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 549

Tyr Lys Ser Val
1

<210> 550
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 550

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5 10

<210> 551
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 551

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5

<210> 552
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 552

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5

<210> 553
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 553

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5

<210> 554
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 554

Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5

<210> 555
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 555

Tyr Lys Ser Val Asp
1 5

<210> 556
<211> 4
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 556

Lys Ser Val Asp
1

<210> 557
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 557

Ser Val Asp
1

<210> 558
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 558

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu
1 5 10

<210> 559
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 559

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu

1 5

<210> 560
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 560

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 561
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 561

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 562
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 562

Tyr Lys Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 563
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 563

Lys Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 564
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 564

Ser Val Asp Leu
1

<210> 565
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 565

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 566
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 566

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 567
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 567

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 568
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 568

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 569
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 569

Lys Ser Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 570
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 570

Ser Val Asp Leu Ser
1 5

<210> 571
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 571

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys
1 5 10

<210> 572
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 572

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 573
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 573

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 574

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 574

Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys
1 5

<210> 575
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 575

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5 10

<210> 576
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 576

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 577
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 577

Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 578
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 578

Ser Val Asp Leu Ser Lys Val
1 5

<210> 579
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 579

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5 10

<210> 580
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 580

Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 581
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 581

Ser Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 582
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 582

Asp Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 583
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 583

Leu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 584
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 584

Ser Lys Val Thr

1

<210> 585
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 585

Lys Val Thr
1

<210> 586
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 586

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5 10

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 587

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 588
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 588

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val
1 5

<210> 589
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 589

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val
1 5 10

<210> 590
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 590

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val
1 5

<210> 591
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 591

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val
1 5

<210> 592
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 592

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val
1 5

<210> 593
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 593

Val Tyr Lys Ser Val Val
1 5

<210> 594
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 594

Tyr Lys Ser Val Val
1 5

<210> 595
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 595

Lys Ser Val Val
1

<210> 596
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 596

Ser Val Val
1

<210> 597
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 597

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser
1 5 10

<210> 598
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 598

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser
1 5

<210> 599

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 599

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser
1 5

<210> 600
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 600

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser
1 5

<210> 601
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 601

Tyr Lys Ser Val Val Ser
1 5

<210> 602
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 602

Lys Ser Val Val Ser
1 5

<210> 603
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 603

Ser Val Val Ser
1

<210> 604
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 604

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly
1 5 10

<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 605

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly
1 5

<210> 606
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 606

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly
1 5

<210> 607
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 607

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly
1 5

<210> 608
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 608

Lys Ser Val Val Ser Gly
1 5

<210> 609
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 609

Ser Val Val Ser Gly

1 5

<210> 610
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 610

Val Val Ser Gly
1

<210> 611
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 611

Val Ser Gly
1

<210> 612
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 612

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp
1 5 10

<210> 613
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 613

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 614
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 614

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 615
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 615

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 616
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 616

Ser Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 617
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 617

Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 618
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 618

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5 10

<210> 619
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 619

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 620
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 620

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 621
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 621

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 622
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 622

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5 10

<210> 623
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 623

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 624

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 624

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 625
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 625

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5 10

<210> 626
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 626

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 627
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 627

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 628
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 628

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 629
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 629

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5 10

<210> 630
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 630

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5

<210> 631
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 631

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5 10

<210> 632
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 632

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro
1 5 10

<210> 633
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 633

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 634
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 634

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 635
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 635

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro
1 5

<210> 636
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 636

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5 10

<210> 637
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 637

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 638
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 638

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val
1 5

<210> 639
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 639

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val
1 5 10

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 640

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val
1 5

<210> 641
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 641

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val
1 5

<210> 642
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 642

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val
1 5

<210> 643
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 643

Val Tyr Lys Pro Val Val
1 5

<210> 644
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 644

Tyr Lys Pro Val Val
1 5

<210> 645
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 645

Lys Pro Val Val
1

<210> 646
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 646

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser
1 5 10

<210> 647
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 647

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser
1 5

<210> 648
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 648

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser
1 5

<210> 649

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 649

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser
1 5

<210> 650
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 650

Tyr Lys Pro Val Val Ser
1 5

<210> 651
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 651

Lys Pro Val Val Ser
1 5

<210> 652
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 652

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly
1 5 10

<210> 653
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 653

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 654

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 655
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 655

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 656
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 656

Lys Pro Val Val Ser Gly
1 5

<210> 657
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 657

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5 10

<210> 658
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 658

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 659
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 659

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 660
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 660

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp
1 5

<210> 661
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 661

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5 10

<210> 662
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 662

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 663
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 663

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 664
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 664

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5 10

<210> 665
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 665

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 666
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 666

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 667
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 667

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5

<210> 668
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 668

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5 10

<210> 669
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 669

Cys Asn Ile Lys
1

<210> 670
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 670

Cys Asn Ile Lys His
1 5

<210> 671
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 671

Cys Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 672
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 672

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 673
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 673

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 674

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 674

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 675
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 675

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 676
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 676

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 677
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 677

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 678
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 678

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 679
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 679

His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 680
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 680

Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 681
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 681

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 682
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 682

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5

<210> 683
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 683

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5

<210> 684
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 684

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 685
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 685

Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5

<210> 686
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 686

His Gln Pro Gly Gly
1 5

<210> 687
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 687

Gln Pro Gly Gly
1

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 688

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly
1 5

<210> 689
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 689

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly
1 5

<210> 690
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 690

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly
1 5

<210> 691
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 691

Leu Lys His Gln Pro Gly
1 5

<210> 692
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 692

Lys His Gln Pro Gly
1 5

<210> 693
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 693

His Gln Pro Gly
1

<210> 694
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 694

Gln Pro Gly
1

<210> 695
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 695

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
1 5

<210> 696
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 696

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
1 5

<210> 697
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 697

Asn Leu Lys His Gln Pro
1 5

<210> 698
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 698

Leu Lys His Gln Pro
1 5

<210> 699

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 699

Lys His Gln Pro
1

<210> 700
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 700

His Gln Pro
1

<210> 701
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 701

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
1 5

<210> 702
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 702

Glu Asn Leu Lys His Gln
1 5

<210> 703
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 703

Asn Leu Lys His Gln
1 5

<210> 704
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 704

Leu Lys His Gln
1

<210> 705
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 705

Lys His Gln
1

<210> 706
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 706

Thr Glu Asn Leu Lys His
1 5

<210> 707
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 707

Glu Asn Leu Lys His
1 5

<210> 708
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 708

Asn Leu Lys His
1

<210> 709
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 709

Leu Lys His

1

<210> 710
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 710

Thr Glu Asn Leu Lys
1 5

<210> 711
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 711

Glu Asn Leu Lys
1

<210> 712
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 712

Asn Leu Lys
1

<210> 713
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 713

Thr Glu Asn Leu
1

<210> 714
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 714

Glu Asn Leu
1

<210> 715
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 715

Thr Glu Asn
1

<210> 716
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 716

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 717
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 717

Lys Asp Asn Ile
1

<210> 718
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 718

Lys Asp Asn
1

<210> 719
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 719

Ile Lys His Val Gly Gly Gly
1 5

<210> 720
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 720

Ile Lys His Val Gly Gly
1 5

<210> 721
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 721

Ile Lys His Val Gly
1 5

<210> 722
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 722

Lys His Val Gly Gly Gly
1 5

<210> 723
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 723

Lys His Val Gly Gly
1 5

<210> 724

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 724

Lys His Val Gly
1

<210> 725
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 725

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 726
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 726

Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 727
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 727

Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 728
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 728

Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 729
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 729

His His Lys Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 730
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 730

Lys Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 731
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 731

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 732
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 732

Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
1 5

<210> 733
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 733

Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
1 5

<210> 734
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 734

Ile His His Lys Pro Gly Gly

1 5

<210> 735
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 735

His His Lys Pro Gly Gly
1 5

<210> 736
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 736

Lys Pro Gly Gly
1

<210> 737
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 737

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly
1 5

<210> 738
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 738

Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly
1 5

<210> 739
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 739

Asn Ile His His Lys Pro Gly
1 5

<210> 740
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 740

Ile His His Lys Pro Gly
1 5

<210> 741
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 741

His His Lys Pro Gly
1 5

<210> 742
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 742

His Lys Pro Gly
1

<210> 743
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 743

Lys Pro Gly
1

<210> 744
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 744

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro
1 5

<210> 745
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 745

Gly Asn Ile His His Lys Pro
1 5

<210> 746
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 746

Asn Ile His His Lys Pro
1 5

<210> 747
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 747

Ile His His Lys Pro
1 5

<210> 748
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 748

His His Lys Pro
1

<210> 749

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 749

His Lys Pro
1

<210> 750
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 750

Leu Gly Asn Ile His His Lys
1 5

<210> 751
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 751

Gly Asn Ile His His Lys
1 5

<210> 752
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 752

Asn Ile His His Lys
1 5

<210> 753
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 753

Ile His His Lys
1

<210> 754
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 754

His His Lys
1

<210> 755
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 755

Leu Gly Asn Ile His His
1 5

<210> 756
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 756

Gly Asn Ile His His
1 5

<210> 757
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 757

Asn Ile His His
1

<210> 758
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 758

Ile His His
1

<210> 759
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 759

Leu Gly Asn Ile His

1 5

<210> 760
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 760

Gly Asn Ile His
1

<210> 761
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 761

Asn Ile His
1

<210> 762
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 762

Leu Gly Asn Ile
1

<210> 763
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 763

Gly Asn Ile
1

<210> 764
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 764

Leu Gly Asn
1

<210> 765
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 765

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 766
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 766

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 767
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 767

Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 768
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 768

Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 769
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 769

Thr His Val Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 770
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 770

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 771
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 771

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 772
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 772

Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 773
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 773

Ile Thr His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 774

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 774

Thr His Val Pro Gly Gly
1 5

<210> 775
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 775

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly
1 5

<210> 776
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 776

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly
1 5

<210> 777
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 777

Asn Ile Thr His Val Pro Gly
1 5

<210> 778
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 778

Ile Thr His Val Pro Gly
1 5

<210> 779
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 779

Thr His Val Pro Gly
1 5

<210> 780
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 780

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5

<210> 781
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 781

Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5

<210> 782
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 782

Asn Ile Thr His Val Pro
1 5

<210> 783
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 783

Ile Thr His Val Pro
1 5

<210> 784
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 784

Thr His Val Pro

1

<210> 785
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 785

Leu Asp Asn Ile Thr His Val
1 5

<210> 786
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 786

Asp Asn Ile Thr His Val
1 5

<210> 787
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 787

Asn Ile Thr His Val
1 5

<210> 788
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 788

Ile Thr His Val
1

<210> 789
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 789

Thr His Val
1

<210> 790
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 790

Leu Asp Asn Ile Thr His
1 5

<210> 791
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 791

Asp Asn Ile Thr His
1 5

<210> 792
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 792

Asn Ile Thr His
1

<210> 793
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 793

Ile Thr His
1

<210> 794
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 794

Leu Asp Asn Ile Thr
1 5

<210> 795
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 795

Asp Asn Ile Thr
1

<210> 796
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 796

Asn Ile Thr
1

<210> 797
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 797

Leu Asp Asn Ile
1

<210> 798
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 798

Leu Asp Asn
1

<210> 799

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 799

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr
1 5 10

<210> 800
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 800

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr
1 5

<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 801

Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr
1 5

<210> 802
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 802

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr
1 5

<210> 803
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 803

Ser Lys Ile Gly Ser Thr
1 5

<210> 804
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 804

Lys Ile Gly Ser Thr
1 5

<210> 805
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 805

Ile Gly Ser Thr
1

<210> 806
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 806

Gly Ser Thr
1

<210> 807
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 807

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu
1 5 10

<210> 808
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 808

Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu
1 5

<210> 809
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 809

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu

1 5

<210> 810
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 810

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu
1 5

<210> 811
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 811

Lys Ile Gly Ser Thr Glu
1 5

<210> 812
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 812

Ile Gly Ser Thr Glu
1 5

<210> 813
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 813

Gly Ser Thr Glu
1

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 814

Ser Thr Glu
1

<210> 815
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 815

Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
1 5 10

<210> 816
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 816

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
1 5

<210> 817
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 817

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
1 5

<210> 818
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 818

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
1 5

<210> 819
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 819

Ile Gly Ser Thr Glu Asn
1 5

<210> 820
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 820

Gly Ser Thr Glu Asn
1 5

<210> 821
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 821

Ser Thr Glu Asn
1

<210> 822
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 822

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
1 5 10

<210> 823
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 823

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
1 5

<210> 824

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 824

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
1 5

<210> 825
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 825

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
1 5

<210> 826
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 826

Gly Ser Thr Glu Asn Leu
1 5

<210> 827
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 827

Ser Thr Glu Asn Leu
1 5

<210> 828
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 828

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys
1 5 10

<210> 829
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 829

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys
1 5

<210> 830
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 830

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys
1 5

<210> 831
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 831

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys
1 5

<210> 832
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 832

Ser Thr Glu Asn Leu Lys
1 5

<210> 833
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 833

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 834
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 834

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5

<210> 835
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 835

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
1 5

<210> 836
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 836

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
1 5

<210> 837
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 837

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
1 5 10

<210> 838
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 838

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
1 5

<210> 839
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 839

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
1 5

<210> 840
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 840

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
1 5 10

<210> 841
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 841

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
1 5

<210> 842
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 842

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly
1 5 10

<210> 843
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 843

Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
1 5 10

<210> 844
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 844

Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
1 5

<210> 845
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 845

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
1 5

<210> 846
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 846

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
1 5

<210> 847
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 847

Ser Lys Cys Gly Ser Lys
1 5

<210> 848
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 848

Lys Cys Gly Ser Lys
1 5

<210> 849

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 849

Cys Gly Ser Lys
1

<210> 850
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 850

Gly Ser Lys
1

<210> 851
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 851

Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp
1 5 10

<210> 852
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 852

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp
1 5

<210> 853
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 853

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp
1 5

<210> 854
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 854

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp
1 5

<210> 855
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 855

Lys Cys Gly Ser Lys Asp
1 5

<210> 856
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 856

Cys Gly Ser Lys Asp
1 5

<210> 857
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 857

Gly Ser Lys Asp
1

<210> 858
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 858

Ser Lys Asp
1

<210> 859
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 859

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1 5 10

<210> 860
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 860

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn
1 5

<210> 861
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 861

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn
1 5

<210> 862
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 862

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn
1 5

<210> 863
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 863

Cys Gly Ser Lys Asp Asn
1 5

<210> 864
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 864

Gly Ser Lys Asp Asn
1 5

<210> 865
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 865

Ser Lys Asp Asn
1

<210> 866
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 866

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 867
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 867

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile
1 5

<210> 868
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 868

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile
1 5

<210> 869
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 869

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile
1 5

<210> 870
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 870

Gly Ser Lys Asp Asn Ile
1 5

<210> 871
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 871

Ser Lys Asp Asn Ile
1 5

<210> 872
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 872

Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu
1 5 10

<210> 873
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 873

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu
1 5

<210> 874

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 874

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu
1 5

<210> 875
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 875

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu
1 5

<210> 876
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 876

Ser Lys Cys Gly Ser Leu
1 5

<210> 877
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 877

Lys Cys Gly Ser Leu
1 5

<210> 878
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 878

Cys Gly Ser Leu
1

<210> 879
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 879

Gly Ser Leu
1

<210> 880
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 880

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly
1 5 10

<210> 881
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 881

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly
1 5

<210> 882
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 882

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly
1 5

<210> 883
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 883

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly
1 5

<210> 884
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 884

Lys Cys Gly Ser Leu Gly

1 5

<210> 885
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 885

Cys Gly Ser Leu Gly
1 5

<210> 886
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 886

Gly Ser Leu Gly
1

<210> 887
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 887

Ser Leu Gly
1

<210> 888
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 888

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn
1 5 10

<210> 889
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 889

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn
1 5

<210> 890
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 890

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn
1 5

<210> 891
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 891

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn
1 5

<210> 892
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 892

Cys Gly Ser Leu Gly Asn
1 5

<210> 893
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 893

Gly Ser Leu Gly Asn
1 5

<210> 894
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 894

Ser Leu Gly Asn
1

<210> 895
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 895

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile
1 5 10

<210> 896
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 896

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile
1 5

<210> 897
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 897

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile
1 5

<210> 898
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 898

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile
1 5

<210> 899

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 899

Gly Ser Leu Gly Asn Ile
1 5

<210> 900
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 900

Ser Leu Gly Asn Ile
1 5

<210> 901
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 901

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
1 5 10

<210> 902
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 902

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
1 5

<210> 903
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 903

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
1 5

<210> 904
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 904

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
1 5

<210> 905
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 905

Ser Leu Gly Asn Ile His
1 5

<210> 906
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 906

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
1 5 10

<210> 907
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 907

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
1 5

<210> 908
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 908

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
1 5

<210> 909
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 909

Ser Leu Gly Asn Ile His His

1 5

<210> 910
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 910

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys
1 5 10

<210> 911
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 911

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys
1 5

<210> 912
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 912

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys
1 5

<210> 913
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 913

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro
1 5 10

<210> 914
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 914

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro
1 5

<210> 915
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 915

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly
1 5 10

<210> 916
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 916

Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu
1 5 10

<210> 917
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 917

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu
1 5

<210> 918
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 918

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu
1 5

<210> 919
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 919

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu
1 5

<210> 920
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 920

Ser Lys Ile Gly Ser Leu
1 5

<210> 921
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 921

Lys Ile Gly Ser Leu
1 5

<210> 922
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 922

Ile Gly Ser Leu
1

<210> 923
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 923

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp
1 5 10

<210> 924

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 924

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp
1 5

<210> 925
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 925

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp
1 5

<210> 926
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 926

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp
1 5

<210> 927
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 927

Lys Ile Gly Ser Leu Asp
1 5

<210> 928
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 928

Ile Gly Ser Leu Asp
1 5

<210> 929
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 929

Gly Ser Leu Asp
1

<210> 930
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 930

Ser Leu Asp
1

<210> 931
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 931

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 932
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 932

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn
1 5

<210> 933
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 933

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn
1 5

<210> 934
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 934

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn

1 5

<210> 935
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 935

Ile Gly Ser Leu Asp Asn
1 5

<210> 936
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 936

Gly Ser Leu Asp Asn
1 5

<210> 937
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 937

Ser Leu Asp Asn
1

<210> 938
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 938

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 939
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 939

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
1 5

<210> 940
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 940

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
1 5

<210> 941
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 941

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
1 5

<210> 942
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 942

Gly Ser Leu Asp Asn Ile
1 5

<210> 943
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 943

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
1 5 10

<210> 944
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 944

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
1 5

<210> 945
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 945

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
1 5

<210> 946
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 946

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
1 5

<210> 947
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 947

Ser Leu Asp Asn Ile Thr
1 5

<210> 948
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 948

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
1 5 10

<210> 949

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 949

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
1 5

<210> 950
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 950

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
1 5

<210> 951
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 951

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
1 5

<210> 952
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 952

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val
1 5 10

<210> 953
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 953

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val
1 5

<210> 954
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 954

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val
1 5

<210> 955
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 955

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5 10

<210> 956
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 956

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5

<210> 957
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 957

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly
1 5 10

<210> 958
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 958

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser
1 5

<210> 959
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 959

Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys

1 5

<210> 960
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 960

Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile
1 5

<210> 961
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 961

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly
1 5

<210> 962
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 962

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser
1 5

<210> 963
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 963

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5

<210> 964
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 964

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys
1 5

<210> 965
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 965

Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly
1 5

<210> 966
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 966

Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser
1 5

<210> 967
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 967

Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
1 5

<210> 968
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 968

Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
1 5

<210> 969
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 969

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys
1 5

<210> 970
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 970

Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
1 5

<210> 971
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 971

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser
1 5

<210> 972
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 972

Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln
1 5

<210> 973
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 973

Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
1 5

<210> 974

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 974

Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
1 5

<210> 975
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 975

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile
1 5

<210> 976
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 976

Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly
1 5

<210> 977
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 977

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser
1 5

<210> 978
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 978

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 979
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 979

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 980
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 980

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 981
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 981

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Glu Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 982
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 982

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Glu Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 983
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 983

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Glu Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 984
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 984

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Asp Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 985
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 985

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Asp Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 986
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 986

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 987
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 987

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 988
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 988

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 989
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 989

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Gly Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 990
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 990

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Gly Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 991
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 991

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Gly Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 992
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 992

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Gly Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 993
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 993

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Gly Asn Leu Lys His
1 5 10

<210> 994
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 994

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Gly Asn Ile Lys His
1 5 10

<210> 995
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲I或C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲T或K或L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲E或D或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲L或I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲K或H或T

<400> 995

Lys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Asn Xaa Xaa His
1 5 10

<210> 996
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> Xaa可爲Q或E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可爲S或P

<400> 996

Xaa Ile Val Tyr Lys Xaa
1 5

<210> 997
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 997

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

Thr Gly Gly Cys
20

<210> 998
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 998

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu
1 5 10 15

Asn Gly Gly Cys
20

<210> 999

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 999

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
1 5 10 15

Pro Gly Gly Cys
20

<210> 1000
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1000

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly Cys
20

<210> 1001
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1001

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp
1 5 10 15

Asn Ile Lys His Gly Gly Cys

20

<210> 1002
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1002

Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5 10

<210> 1003
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1003

Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1004
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1004

Val His His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1005
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1005

Val His His Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 1006
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1006

Val His His Gln Lys Leu
1 5

<210> 1007
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1007

His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5 10

<210> 1008
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1008

His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1009
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1009

His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1010
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1010

His His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1011
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1011

His His Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 1012
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1012

His His Gln Lys Leu
1 5

<210> 1013
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1013

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5 10

<210> 1014
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1014

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1015
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1015

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1016

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1016

His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1017
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1017

His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1018
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1018

His Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 1019
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1019

His Gln Lys Leu
1

<210> 1020
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1020

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5 10

<210> 1021
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1021

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 1022
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1022

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1023
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1023

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1024
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1024

Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1025
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1025

Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1026
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1026

Gln Lys Leu Val

1

<210> 1027
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1027

Gln Lys Leu
1

<210> 1028
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1028

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5 10

<210> 1029
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1029

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 1030
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1030

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 1031
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1031

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1032
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1032

Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1033
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1033

Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1034
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1034

Lys Leu Val Phe
1

<210> 1035
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1035

Lys Leu Val Phe
1

<210> 1036
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1036

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 1037
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1037

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 1038
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1038

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 1039
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1039

Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1040
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1040

Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1041

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1041

Leu Val Phe Phe
1

<210> 1042
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1042

Leu Val Phe
1

<210> 1043
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1043

Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 1044
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1044

Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 1045
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1045

Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 1046
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1046

Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1047
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1047

Val Phe Phe Ala
1

<210> 1048
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1048

Val Phe Phe
1

<210> 1049
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1049

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 1050
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1050

Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 1051
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1051

Phe Phe Ala Glu Asp

1 5

<210> 1052
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1052

Phe Phe Ala Glu
1

<210> 1053
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1053

Phe Phe Ala
1

<210> 1054
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1054

Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 1055
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1055

Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 1056
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1056

Phe Ala Glu Asp
1

<210> 1057
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1057

Phe Ala Glu
1

<210> 1058
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1058

Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys
1 5 10 15

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys
20 25 30

<210> 1059
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1059

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 1060
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1060

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
20 25 30

<210> 1061
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1061

Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
1 5 10 15

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
20 25 30

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種多肽，其包含含有來自SEQ ID NO:01之殘基1至10之3至10個胺基酸的第一肽與包含來自SEQ ID NO:02之殘基244至400之3至13個胺基酸的第二肽的連接。

【請求項2】

如請求項1之多肽，其中該第二肽來自tau之微管結合區(MTBR)(SEQ ID NO:02之殘基244至372)。

【請求項3】

如請求項1之多肽，其中該第一肽為該第二肽之N端。

【請求項4】

如請求項1之多肽，其中該第一肽為該第二肽之C端。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之多肽，其中：

(a) 該第一肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03)、

DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04)、

DAEFRHDS (SEQ ID NO:05)、

DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、

DAEFRH (SEQ ID NO:07)、

DAEFR (SEQ ID NO:08)、

DAEF (SEQ ID NO:09)、

DAE (SEQ ID NO:10)、

AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11)、

AEFRHDSG (SEQ ID NO:12)、

AEFRHDS (SEQ ID NO:13)、

AEFRHD (SEQ ID NO:14)、

AEFRH (SEQ ID NO:15)、

AEFR (SEQ ID NO:16)、

AEF (SEQ ID NO:17)、

EFRHDSGY (SEQ ID NO:18)、

EFRHDSG (SEQ ID NO:19)、

EFRHDS (SEQ ID NO:20)、

EFRHD (SEQ ID NO:21)、

EFRH (SEQ ID NO:22)、

EFR (SEQ ID NO:23)、

FRHDSGY (SEQ ID NO:24)、

FRHDSG (SEQ ID NO:25)、

FRHDS (SEQ ID NO:26)、

FRHD (SEQ ID NO:27)、

FRH (SEQ ID NO:28)、

RHDSGY (SEQ ID NO:29)、

RHDSG (SEQ ID NO:30)、

RHDS (SEQ ID NO:31)、

RHD (SEQ ID NO:32)、

HDSGY (SEQ ID NO:33)、

HDSG (SEQ ID NO:34)、

HDS (SEQ ID NO:35)、

DSGY (SEQ ID NO:36)、

DSG (SEQ ID NO:37)，及

SGY (SEQ ID NO:38)；及

(b) 該第二肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

QIVYKPV (SEQ ID NO:39)、

QIVYKP (SEQ ID NO:40)、

QIVYKSV (SEQ ID NO:41)、

EIVYKSV (SEQ ID NO:42)、

QIVYKS (SEQ ID NO:83)、

EIVYKSP (SEQ ID NO:43)、

EIVYKS (SEQ ID NO:84)、

EIVYKPV (SEQ ID NO:44)、

EIVYKP (SEQ ID NO:85)、

IVYKSPV (SEQ ID NO:45)、

IVYK (SEQ ID NO:46)、

CNIKHVPG (SEQ ID NO:86)、

CNIKHVP (SEQ ID NO:47)、

NIKHVP (SEQ ID NO:48)、

HVPGGG (SEQ ID NO:49)、

HVPGG (SEQ ID NO:50)、

HKPGGG (SEQ ID NO:51)、

HKPGG (SEQ ID NO:52)、

KHVPGGG SEQ ID NO:53)、

KHVPGG (SEQ ID NO:54)、

HQPGGG (SEQ ID NO:55)、

HQPGG (SEQ ID NO:56)、

VKSKIGST (SEQ ID NO:801)、

SKIGSTEN (SEQ ID NO:817)、

TENLKHQP (SEQ ID NO:695)、

ENLKHQPG (SEQ ID NO:689)、

SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985)、

SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986)、

SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988)，及

SEQ ID NO:146-996。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之多肽，其中該第一肽及該第二肽係藉由可裂解連接子連接。

【請求項7】

如請求項6之多肽，其中該可裂解連接子包含胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項7之多肽，其中該胺基酸序列包含精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg (SEQ ID NO:69))、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、

甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:80)、丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸(Ala-Gly-Ala-Gly；SEQ ID NO:81)或離胺酸-甘胺酸-離胺酸-甘胺酸(Lys-Gly-Lys-Gly；SEQ ID NO:82)。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之多肽，其進一步包含在該多肽之C端部分或該多肽之N端部分連接載體的連接子。

【請求項10】

如請求項9之多肽，其中該連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)及KGKG (SEQ ID NO:82)。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之多肽，其中該多肽或若存在之該連接載體之連接子進一步包含C端半胱胺酸(C)。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第一肽為DAEFRHD (SEQ ID NO:06)。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第一肽為DAEFR (SEQ ID NO:08)。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第一肽為EFRHD (SEQ ID NO:21)。

【請求項15】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含5至10個胺基酸。

【請求項16】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列QIVYKPV (SEQ ID NO:39)。

【請求項17】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列EIVYKSP (SEQ ID NO:43)。

【請求項18】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列NIKHVP (SEQ ID NO:48)。

【請求項19】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列VKSKIGST (SEQ ID NO:801)。

【請求項20】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列SKIGSTEN (SEQ ID NO:817)。

【請求項21】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列TENLKHQP (SEQ ID NO:803)。

【請求項22】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列ENLKHQPG (SEQ ID NO:689)。

【請求項23】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985)。

【請求項24】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986)。

【請求項25】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988)。

【請求項26】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57)之胺基酸序列。

【請求項27】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRREIVYKSV (SEQ ID NO:58)之胺基酸序列。

【請求項28】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59)之胺基酸序列。

【請求項29】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRQIVYKPVC (SEQ ID NO:60)之胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRQIVYKPVAAC (SEQ ID

NO:61)之胺基酸序列。

【請求項31】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRQIVYKPVKKC (SEQ ID NO:62)之胺基酸序列。

【請求項32】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRREIVYKSPGGC (SEQ ID NO:63)之胺基酸序列。

【請求項33】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRREIVYKSPAAC (SEQ ID NO:64)之胺基酸序列。

【請求項34】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRREIVYKSPC (SEQ ID NO:65)之胺基酸序列。

【請求項35】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRREIVYKSPKKC (SEQ ID NO:66)之胺基酸序列。

【請求項36】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRNIKHVPGGC (SEQ ID NO:78)之胺基酸序列。

【請求項37】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRVKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:997)之胺基酸序列。

【請求項38】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRSKIGSTENGGC (SEQ ID NO:998)之胺基酸序列。

【請求項39】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999)之胺基酸序列。

【請求項40】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000)之胺基酸序列。

【請求項41】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:1001)之胺基酸序列。

【請求項42】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDRRQIVYKPVXXC (SEQ ID NO:70)之胺基酸序列，其中XX及C獨立地為視情況選用，且若存在，XX可為GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)或KGKG (SEQ ID NO:82)。

【請求項43】

一種免疫療法組合物，其包含如請求項1至42中任一項之多肽，其中該多肽連接至載體。

【請求項44】

如請求項22之免疫療法組合物，其中該載體包含血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉類毒素之遺傳修飾之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎

球菌(meningococcal)外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

【請求項45】

如請求項23之免疫療法組合物，其中該載體為CRM197。

【請求項46】

如請求項23之免疫療法組合物，其中該載體為白喉類毒素。

【請求項47】

一種醫藥調配物，其包含(a)如請求項1至42中任一項之多肽或如請求項43至46中任一項之免疫療法組合物，及(b)至少一種佐劑。

【請求項48】

如請求項47之醫藥調配物，其中該佐劑係選自由以下組成之群：氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3去氧醯基化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、TQL1055、QS-18、QS-17、QS-7、完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant)(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

【請求項49】

如請求項48之醫藥調配物，其中該佐劑為QS-21或TQL1055。

【請求項50】

如請求項48之醫藥調配物，其中該佐劑為MPL。

【請求項51】

如請求項48之醫藥調配物，其中該佐劑為MPL與QS-21之組合或MPL與TQL1055之組合。

【請求項52】

如請求項47至51中任一項之醫藥調配物，其中該佐劑包含脂質體調配物。

【請求項53】

如請求項47至52中任一項之醫藥調配物，其中該組合物包含至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑。

【請求項54】

如請求項47至53中任一項之醫藥調配物，其包含多抗原呈現系統(MAP)。

【請求項55】

如請求項54之醫藥調配物，其中該MAP包含以下中之一或多者：基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、作為抗原呈現平台之自組裝奈米粒子及金奈米粒子。

【請求項56】

一種免疫療法組合物，其包含第一肽序列，該第一肽序列包含來自SEQ ID NO:01之前十個N端殘基之3至10個胺基酸殘基；及第二肽序列，該第二肽序列包含來自SEQ ID NO:02之殘基244至400之3至13個胺基酸。

【請求項57】

如請求項56之免疫療法組合物，其中：

(a) 該第一肽序列包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03)、

DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04)、

DAEFRHDS (SEQ ID NO:05)、

DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、

DAEFRH (SEQ ID NO:07)、

DAEFR (SEQ ID NO:08)、

DAEF (SEQ ID NO:09)、

DAE (SEQ ID NO:10)、

AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11)、

AEFRHDSG (SEQ ID NO:12)、

AEFRHDS (SEQ ID NO:13)、

AEFRHD (SEQ ID NO:14)、

AEFRH (SEQ ID NO:15)、

AEFR (SEQ ID NO:16)、

AEF (SEQ ID NO:17)、

EFRHDSGY (SEQ ID NO:18)、

EFRHDSG (SEQ ID NO:19)、

EFRHDS (SEQ ID NO:20)、

EFRHD (SEQ ID NO:21)、

EFRH (SEQ ID NO:22)、

EFR (SEQ ID NO:23)、

FRHDSGY (SEQ ID NO:24)、

FRHDSG (SEQ ID NO:25)、

FRHDS (SEQ ID NO:26)、

FRHD (SEQ ID NO:27)、

FRH (SEQ ID NO:28)、

RHDSGY (SEQ ID NO:29)、

RHDSG (SEQ ID NO:30)、

RHDS (SEQ ID NO:31)、

RHD (SEQ ID NO:32)、

HDSGY (SEQ ID NO:33)、

HDSG (SEQ ID NO:34)、

HDS (SEQ ID NO:35)、

DSGY (SEQ ID NO:36)、

DSG (SEQ ID NO:37)，及

SGY (SEQ ID NO:38)；及

(b)　該第二肽序列包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

QIVYKPV (SEQ ID NO:39)、

QIVYKP (SEQ ID NO:40)、

QIVYKSV (SEQ ID NO:41)、

QIVYKS (SEQ ID NO:83)、

EIVYKSP (SEQ ID NO:43)、

EIVYKS (SEQ ID NO:84)、

EIVYKPV (SEQ ID NO:44)、

EIVYKP (SEQ ID NO:85)、

IVYKSPV (SEQ ID NO:45)、

IVYK (SEQ ID NO:46)、

CNIKHVPG (SEQ ID NO:86)、

CNIKHVP (SEQ ID NO:47)、

NIKHVP (SEQ ID NO:48)、

HVPGGG (SEQ ID NO:49)、

HVPGG (SEQ ID NO:50)、

HKPGGG (SEQ ID NO:51)、

HKPGG (SEQ ID NO:52)、

KHVPGGG SEQ ID NO:53)、

KHVPGG (SEQ ID NO:54)、

HQPGGG (SEQ ID NO:55)、

HQPGG (SEQ ID NO:56)、

VKSKIGST (SEQ ID NO:801)、

SKIGSTEN (SEQ ID NO:817)、

TENLKHQP (SEQ ID NO:695)、

ENLKHQPG (SEQ ID NO:689)、

SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985)、

SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986)、

SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988)，及

SEQ ID NO:146-996

其中該第一肽序列及該第二肽序列中之每一者可視情況包含C端半胱胺酸。

【請求項58】

如請求項56至57中任一項之免疫療法組合物，其中該第一肽及該第

二肽中之至少一者進一步包含在該多肽之C端部分或該多肽之N端部分連接載體的連接子。

【請求項59】

如請求項58之免疫療法組合物，其中該連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:80)、AGAG (SEQ ID NO:81)及KGKG (SEQ ID NO:82)。

【請求項60】

如請求項59之免疫療法組合物，其中該連接載體之連接子可視情況包含C端半胱胺酸(C)。

【請求項61】

如請求項59至60中任一項之免疫療法組合物，其中該載體包含血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉類毒素之遺傳修飾之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

【請求項62】

如請求項61之免疫療法組合物，其中該載體為CRM197。

【請求項63】

如請求項61之免疫療法組合物，其中該載體為白喉類毒素。

【請求項64】

如請求項56至63中任一項之免疫療法組合物，其進一步包含至少一

種醫藥學上可接受之稀釋劑。

【請求項65】

如請求項56至64中任一項之免疫療法組合物，其進一步包含多抗原呈現系統(MAP)。

【請求項66】

如請求項65之免疫療法組合物，其中該MAP包含以下中之一或多者：基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、作為抗原呈現平台之自組裝奈米粒子及金奈米粒子。

【請求項67】

一種醫藥組合物，其包含如請求項56至66中任一項之免疫療法組合物及至少一種佐劑。

【請求項68】

如請求項67之醫藥組合物，其中該佐劑係選自由以下組成之群：氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3去氧醯基化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、TQL1055、QS-18、QS-17、QS-7、完全弗氏佐劑(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

【請求項69】

如請求項68之醫藥組合物，其中該佐劑為QS-21或TQL1055。

【請求項70】

如請求項68之醫藥組合物，其中該佐劑為MPL。

【請求項71】

如請求項68之醫藥組合物，其中該佐劑為MPL與QS-21之組合或MPL與TQL1055之組合。

【請求項72】

一種核酸，其包含編碼如請求項56至60之免疫療法組合物的如請求項1至42中任一項之多肽的核酸序列。

【請求項73】

一種核酸免疫療法組合物，其包含如請求項72之核酸及至少一種佐劑。

【請求項74】

一種治療或預防個體之阿茲海默症之方法，其包含向該個體投與如請求項43至46及56至66中任一項之免疫療法組合物或如請求項47至55及67至71中任一項之醫藥調配物。

【請求項75】

一種抑制或減少患有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險的個體中Aβ及tau中之至少一者之聚集的方法，其包含向該個體投與如請求項43至46及56至66中任一項之免疫療法組合物或如請求項47至55及67至71中任一項之醫藥調配物。

【請求項76】

一種治療或預防個體之阿茲海默症之方法，其包含向該個體投與如請求項73之核酸免疫療法組合物。

【請求項77】

一種抑制或減少患有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險的個體中Aβ及tau中之至少一者之聚集的方法，其包含向該個體投與如請求項73之

核酸免疫療法組合物。

【請求項78】

如請求項74至77中任一項之方法，其進一步包含重複該投與至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次或至少六次。

【請求項79】

如請求項78之方法，其進一步包含以約21至約28天之間隔重複該投與。

【請求項80】

一種在動物中誘導免疫反應之方法，其包含以有效產生免疫反應之方案向該動物投與以下中之任一者：如請求項1至42之多肽、如請求項43至46及56至66之免疫療法組合物、如請求項47至55及67至71之醫藥調配物或如請求項73之核酸免疫療法組合物，該免疫反應包含特異性結合於Aβ、tau、或Aβ與tau兩者之抗體。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該免疫反應包含特異性結合於Aβ之抗體及特異性結合於tau之抗體。

【請求項82】

如請求項80至81中任一項之方法，其中誘導該免疫反應包含特異性結合於Aβ之N端區及/或tau之微管區的抗體。

【請求項83】

一種免疫接種套組，其包含如請求項43至46及56至66中任一項之免疫療法組合物。

【請求項84】

如請求項83之套組，其進一步包含佐劑。

【請求項85】

如請求項84之套組，其中該免疫療法組合物在第一容器中且該佐劑在第二容器中。

【請求項86】

一種套組，其包含如請求項73之核酸免疫療法組合物。

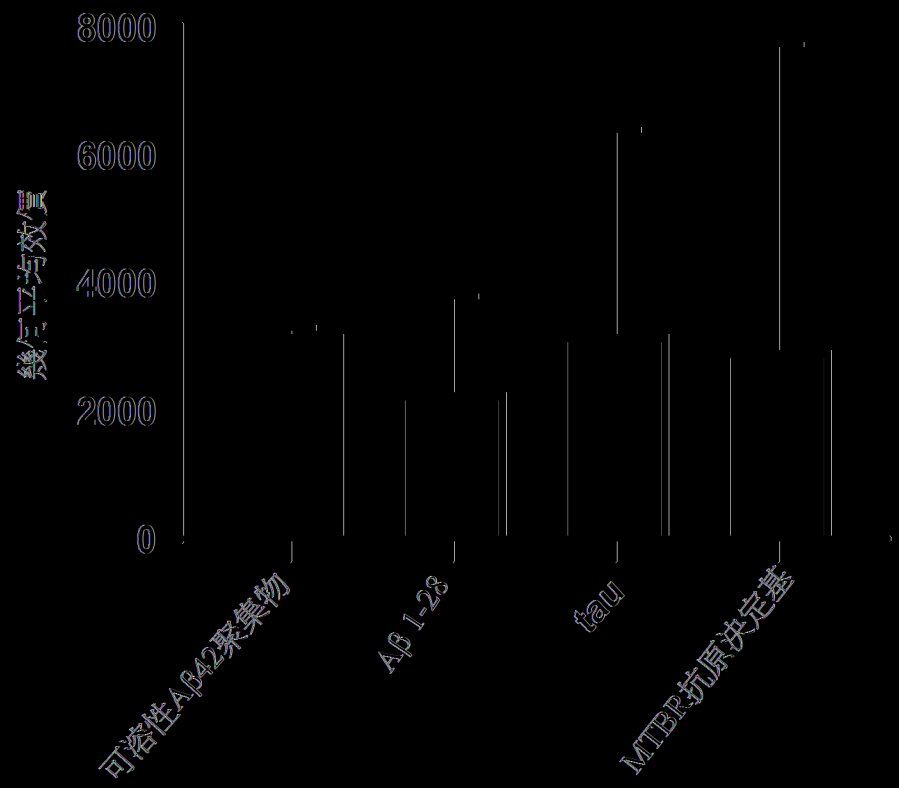
【請求項87】

如請求項86之套組，其進一步包含佐劑。

【請求項88】

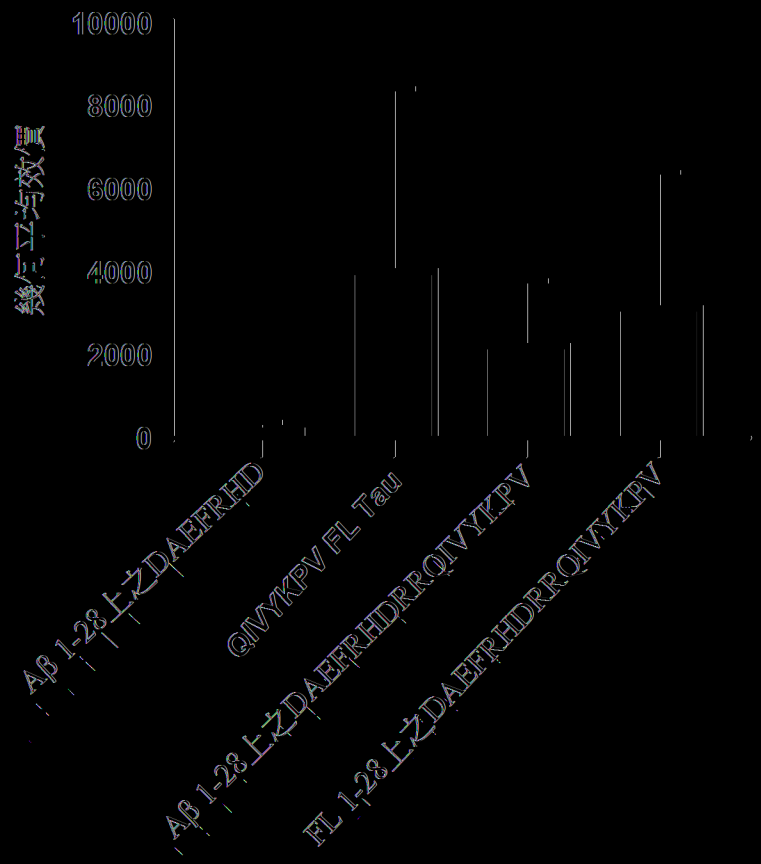
如請求項87之套組，其中該核酸在第一容器中且該佐劑在第二容器中。

【發明圖式】



【圖1】

比較由單抗原決定基組製雙抗原決定基等效的效價



|(圖2A)|

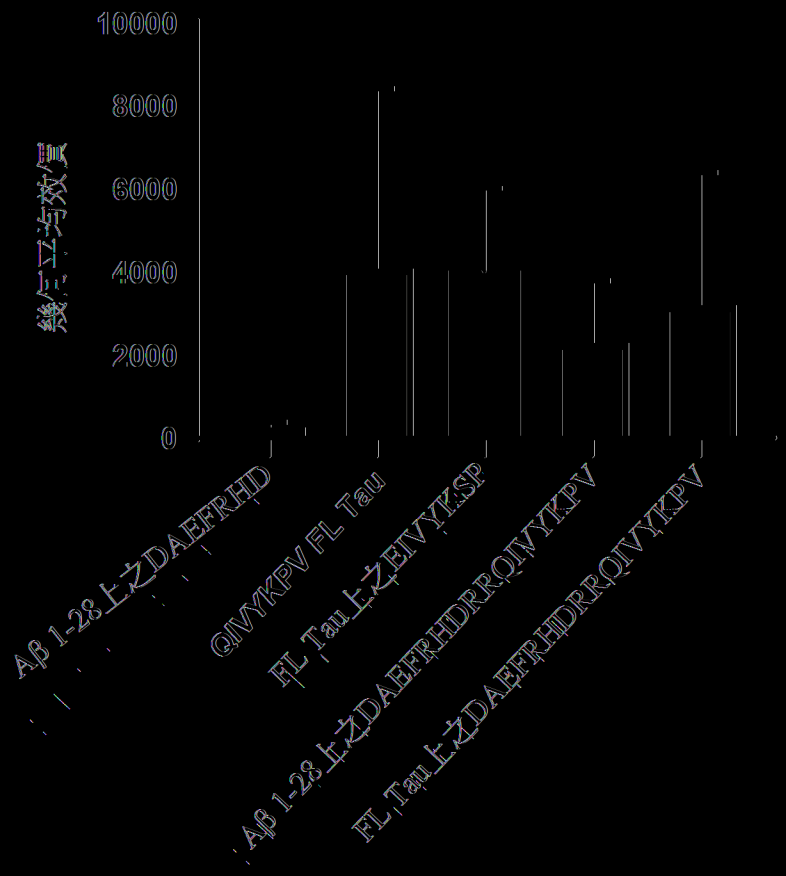
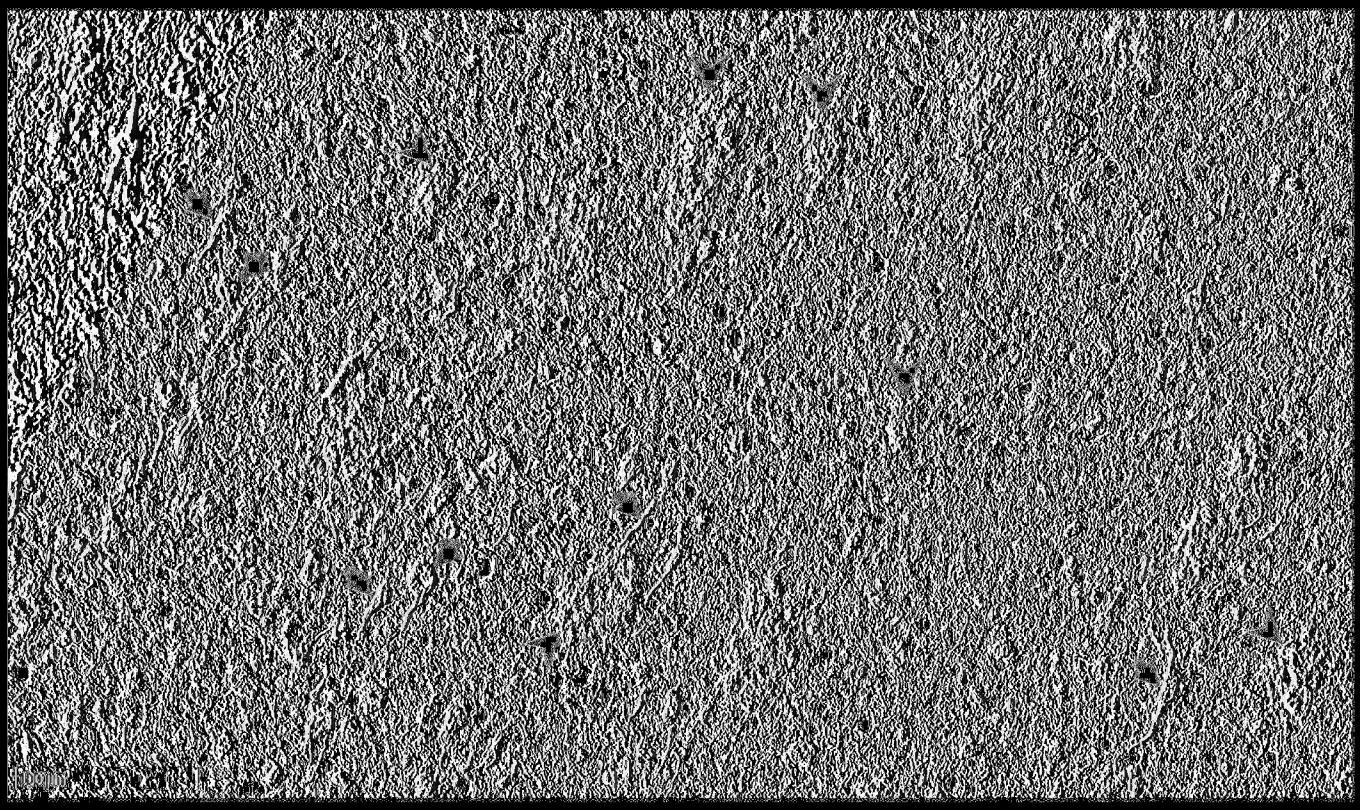

比較由抗原決定基比對雙抗原決定基導致的效價
10000
8000
6000
4000
2000
0
效價平均數量
Aβ 1-28上之DAEFRHD
@VYKPV FL Tau
FL Tau上之EIVYKSP
Aβ 1-28上之DAEFRHDRRQIVYKPV
FL Tau上之DAEFRHDRRQIVYKPV

圖2B

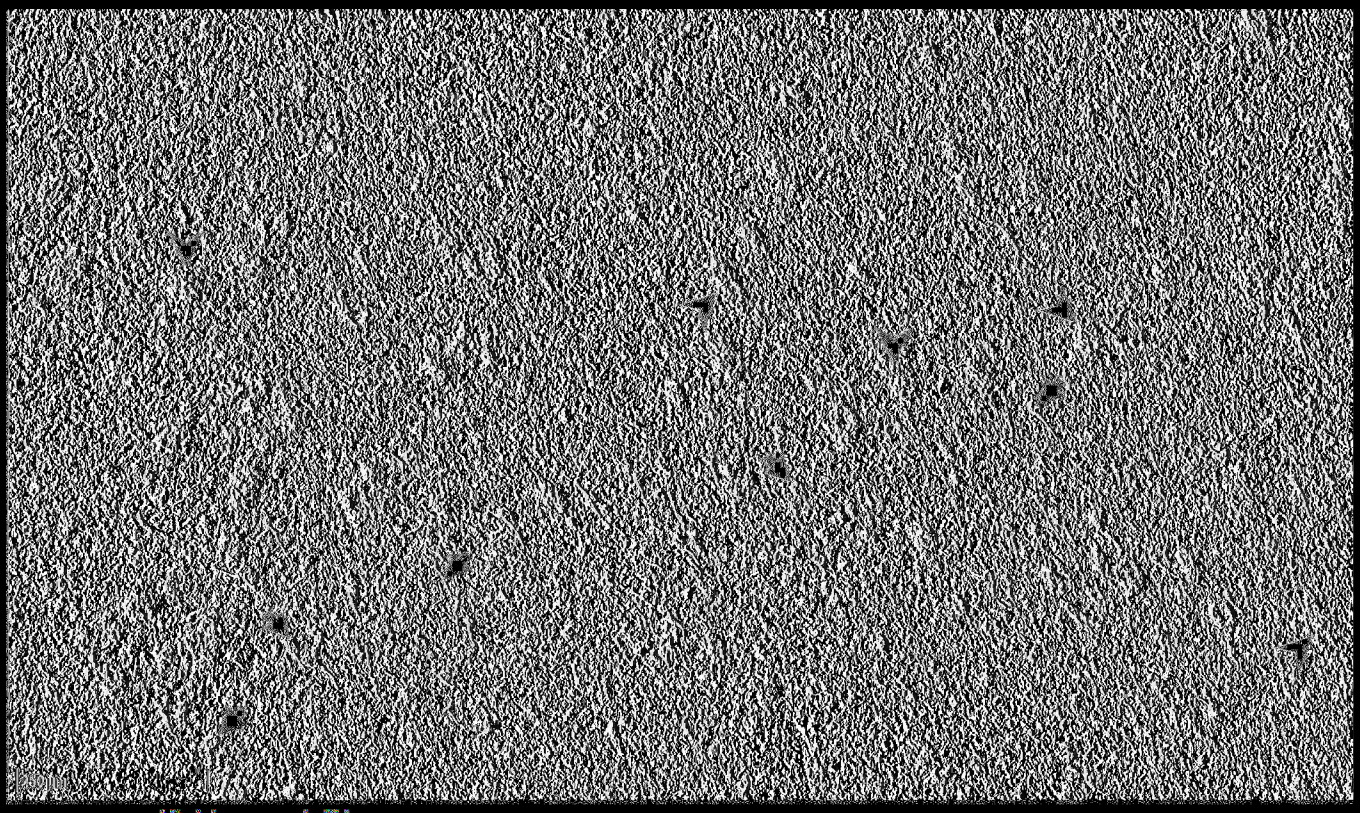
大腦AD 04-33，疫苗血清 2，稀釋度1:300



箭頭：tau病變
三角箭頭：A-β病變
疫苗血清2：來自經疫苗接種之2號大鼠的血清
免疫原9 DAEFRHDRRQIVYKPVGGC

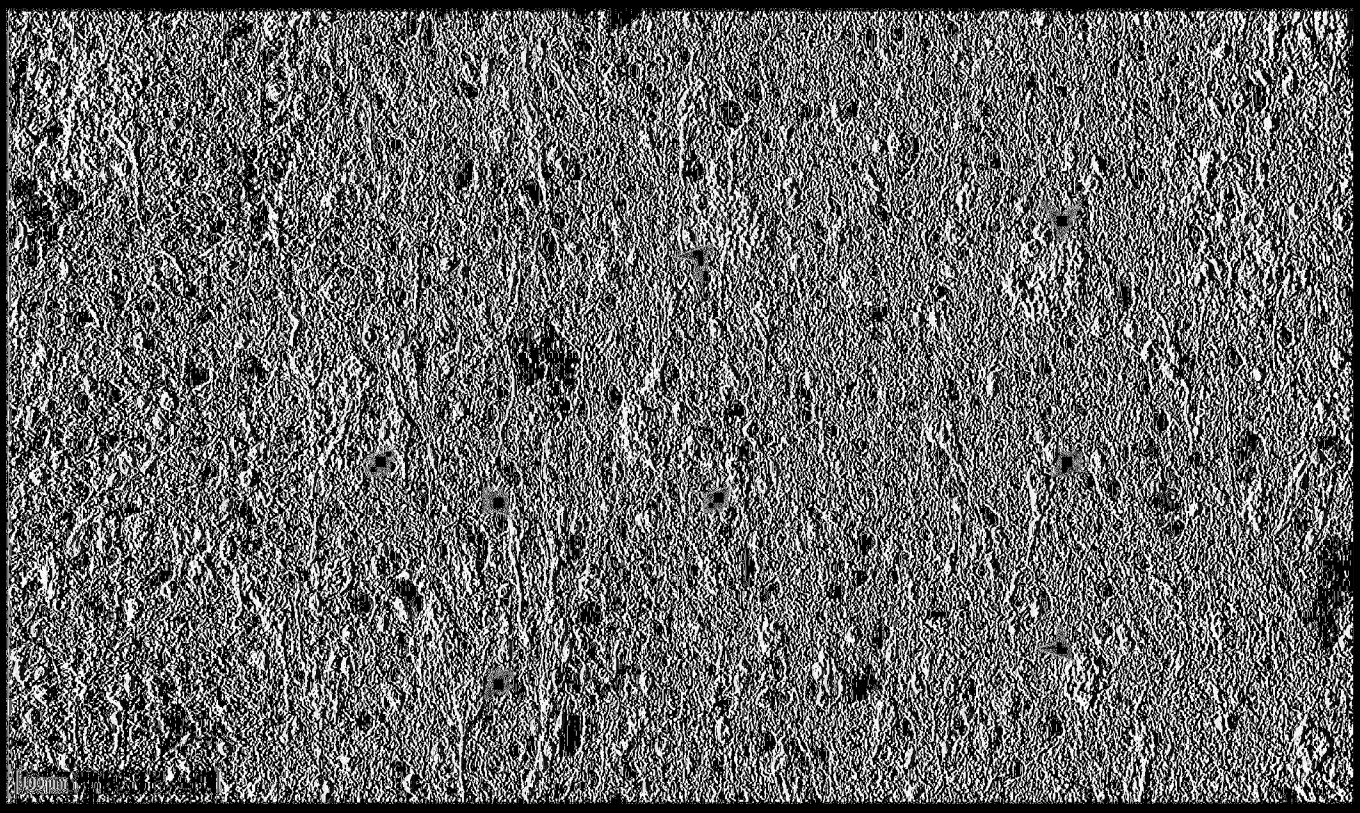
|(圖3A)|

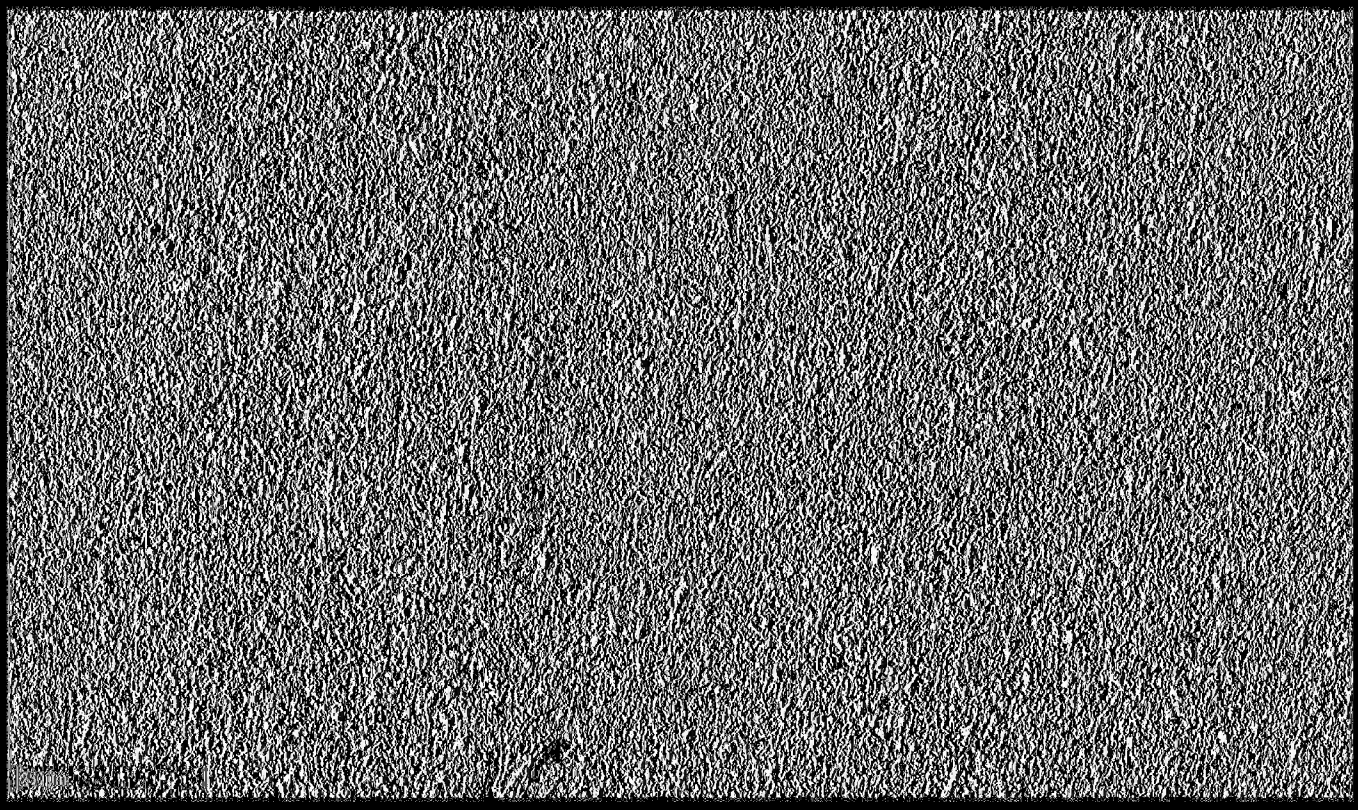
大腦AD 04-33 - 疫苗血清 2 - 稀釋度1:300

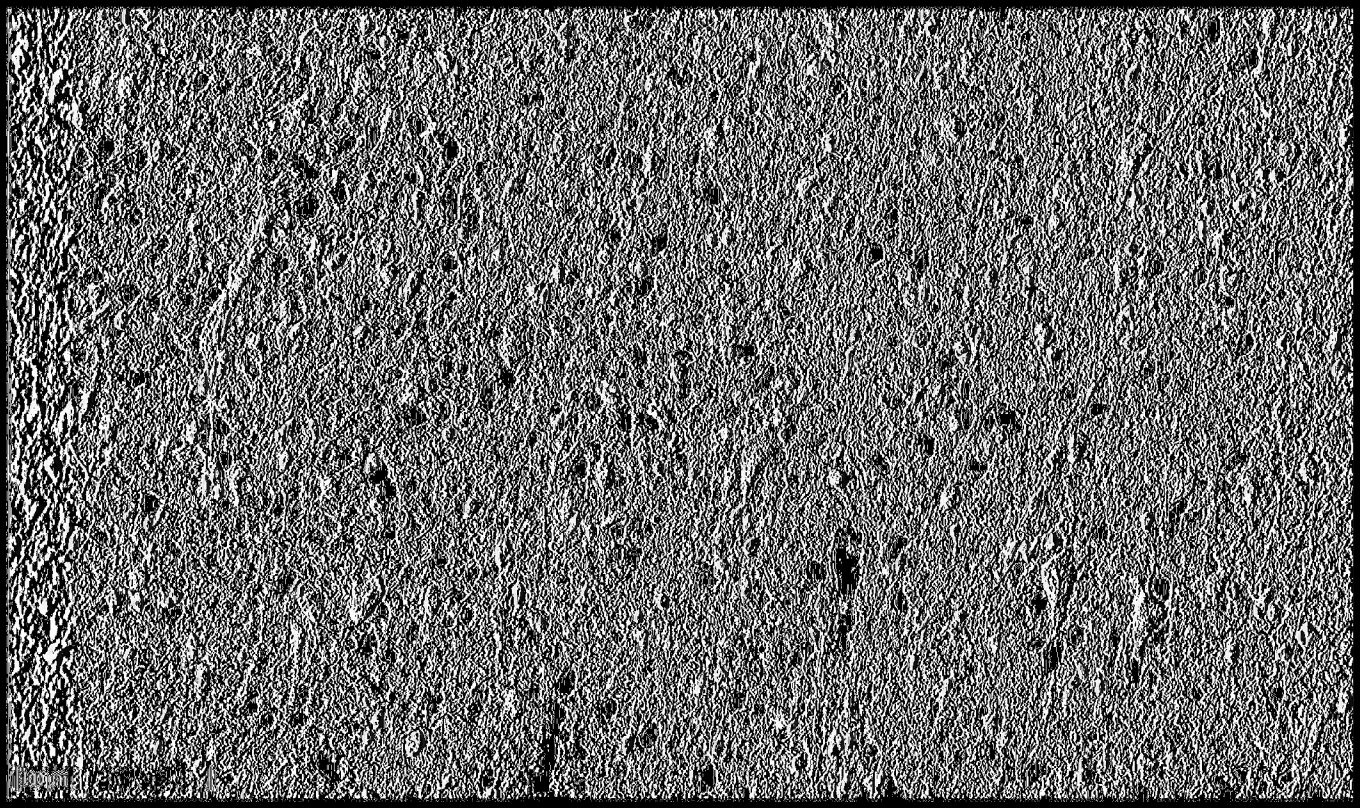


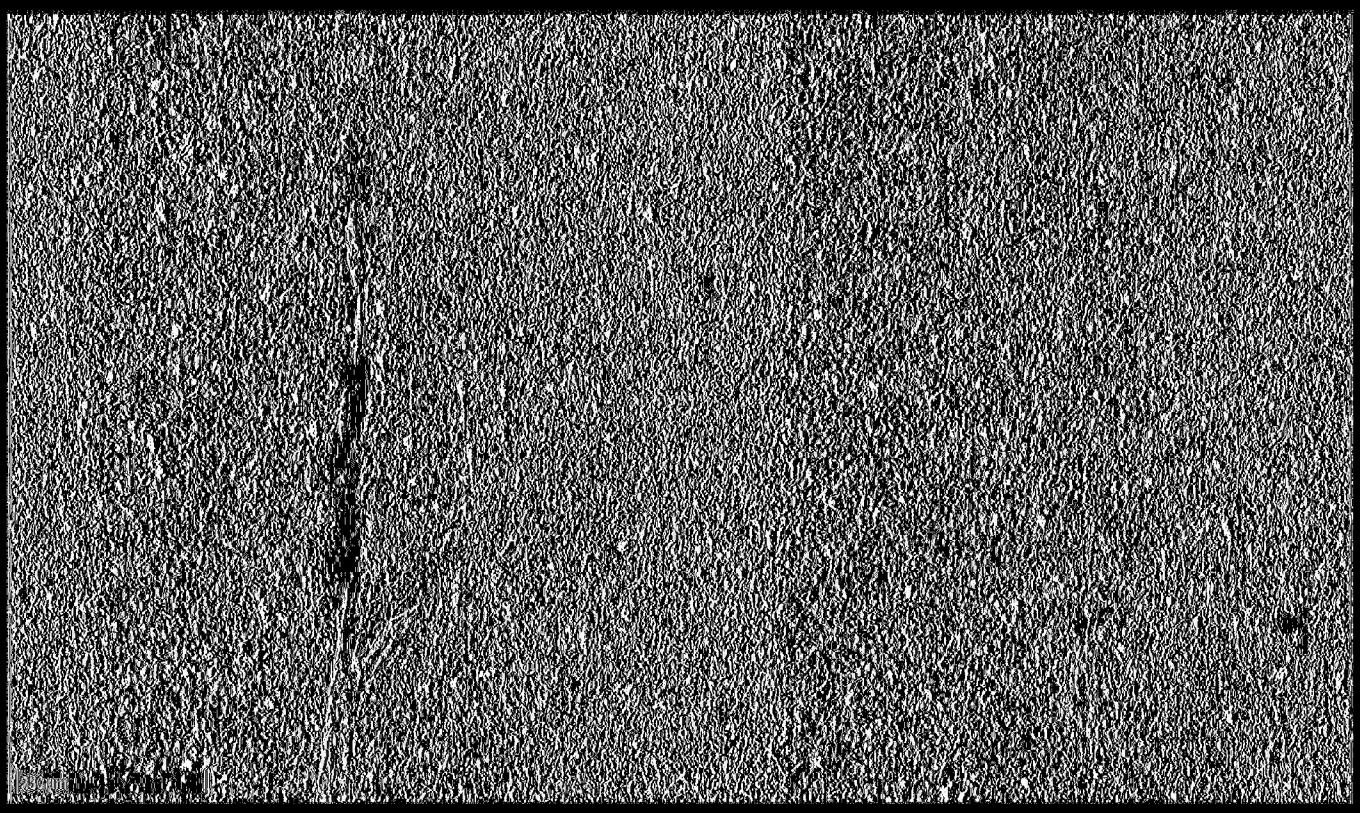
疫苗血清2：來自經疫苗接種之2號大鼠的血清
免疫原9 DAEFRHDRRQIVYKPVGGC

|(|3B)|









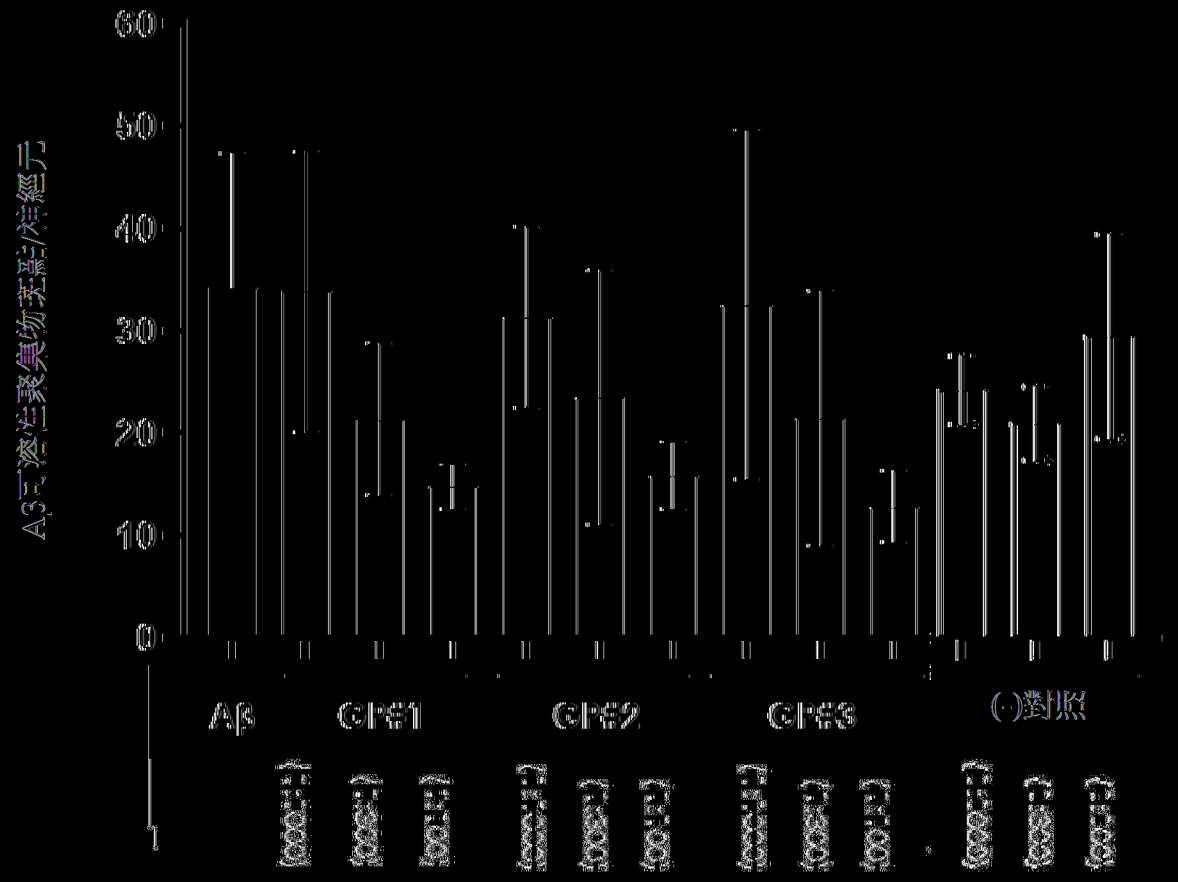


圖4A

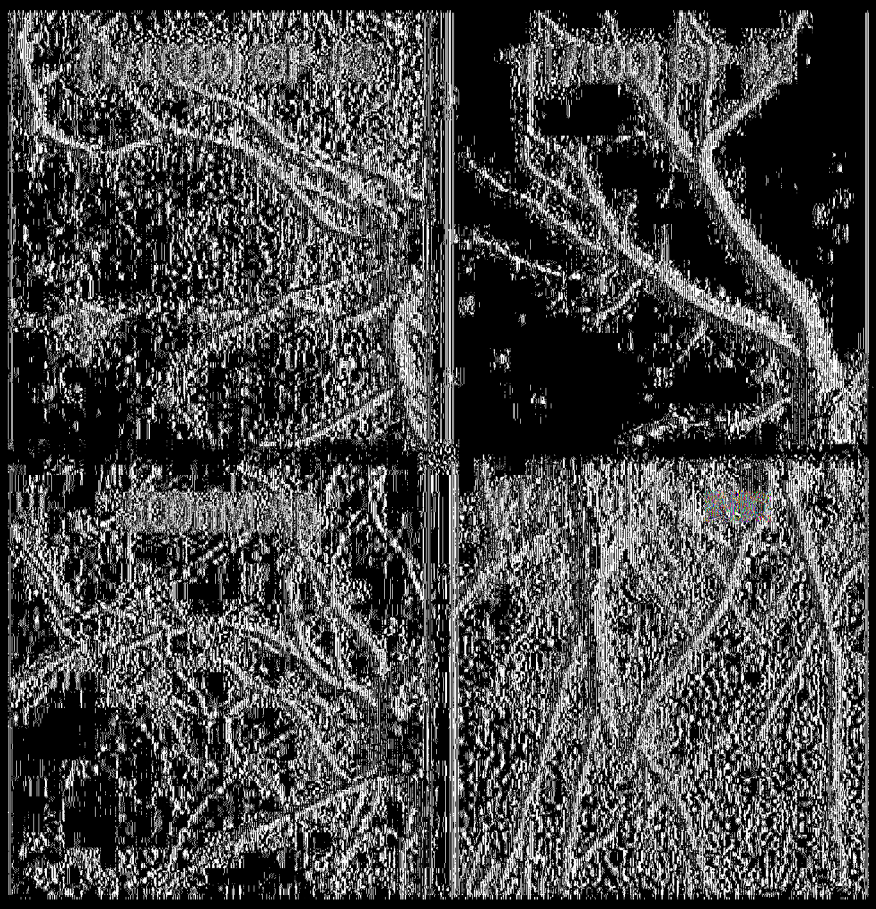
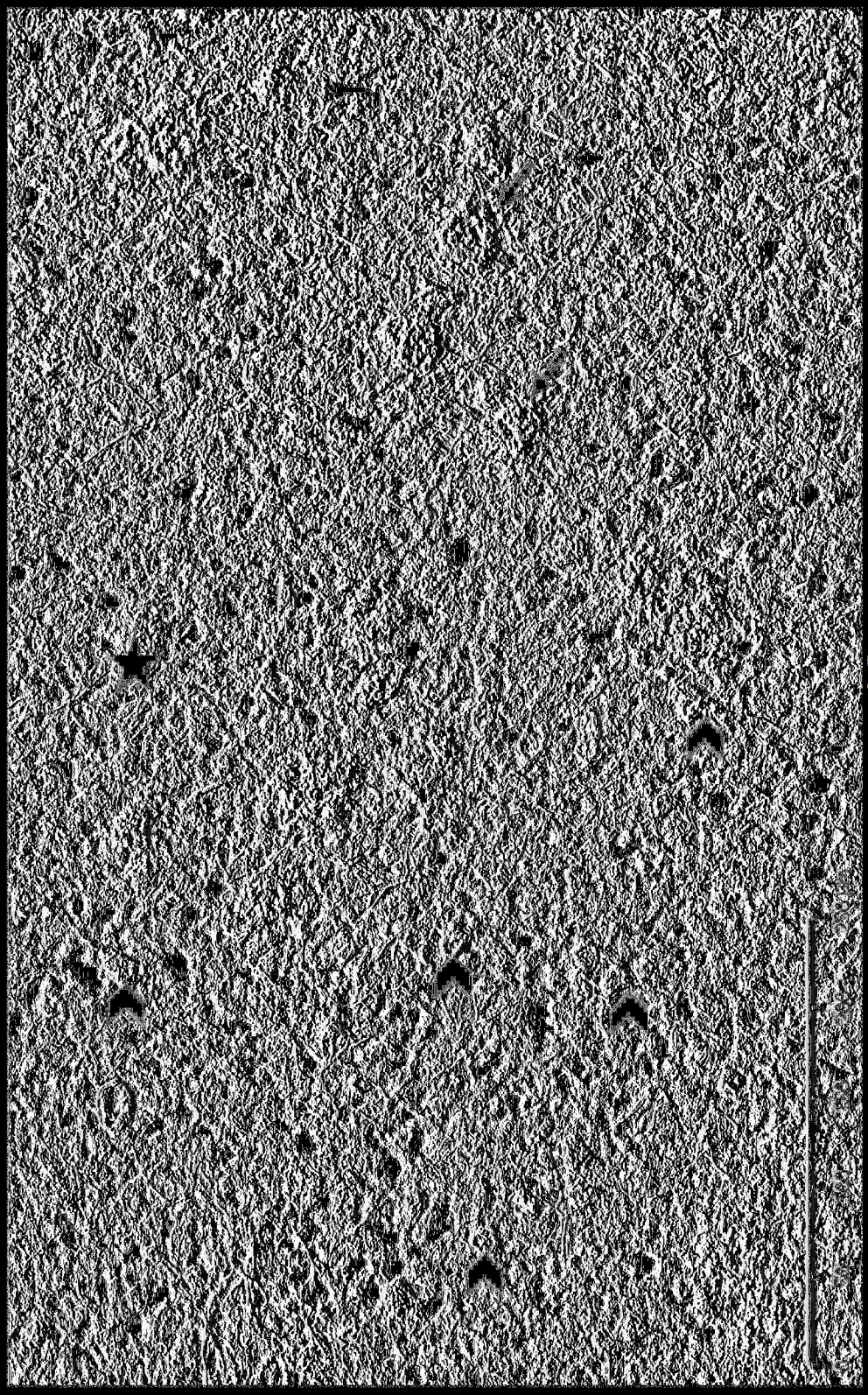


圖4B

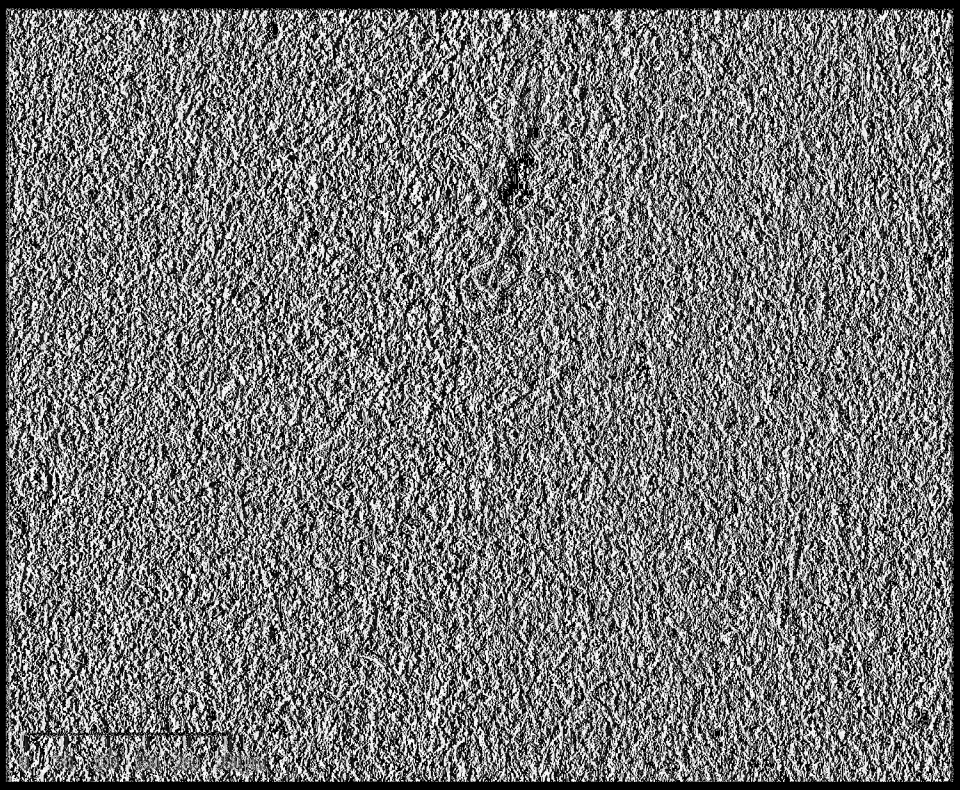
第3次体血液的AERHDRROIVKPVGGC Ab
第3次体血液的AERHDRROIVKPVGC Tau
第3次体血液的AERHDRROIVKPVC Ab
第3次体血液的AERHDRROIVKPVC Tau
第3次体血液的AERHDRROIVKPVAC Ab
第3次体血液的AERHDRROIVKPVAC Tau
第3次体血液的AERHDRROIVKPVAAC Ab
第3次体血液的AERHDRROIVKPVAAC Tau
第3次体血液的AERHDRROIVKPVATAC Ab
第3次体血液的AERHDRROIVKPVATAC Tau

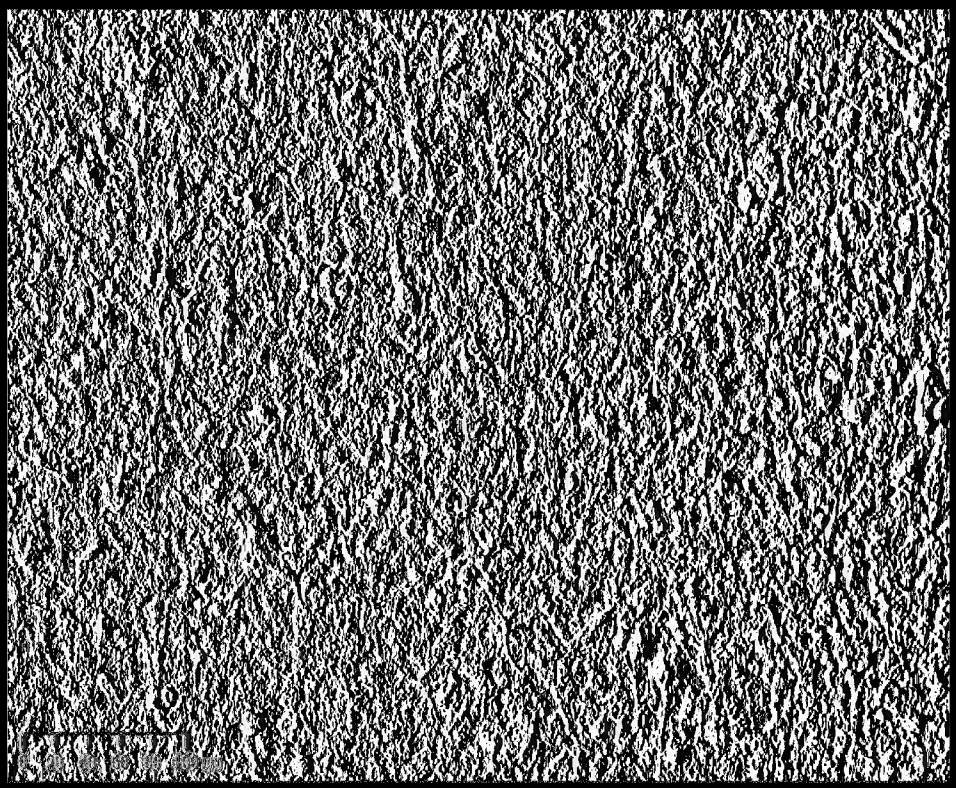
（下转5A）

第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPKAC Tau
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPKAC ap
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPC Tau
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPC ap
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPAC Tau
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPAC ap
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPGC Tau
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPGC ap
第2次冰血液助DAERHDRREIVYKSPKAC Tau
先波序23
先波序22
先波序21
先波序20



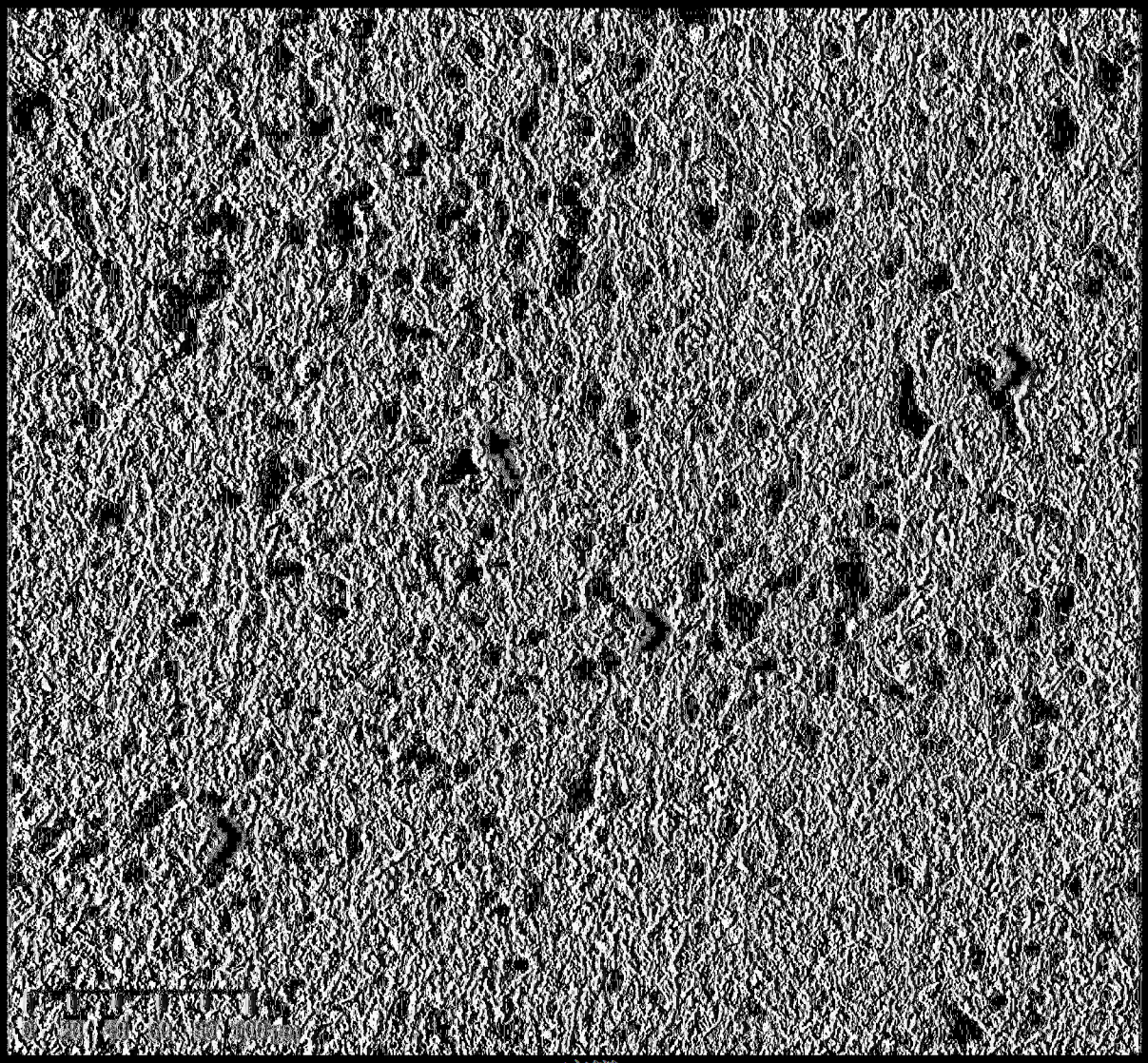
陰性對照－小鼠血清－1:1000稀釋度





[結束]

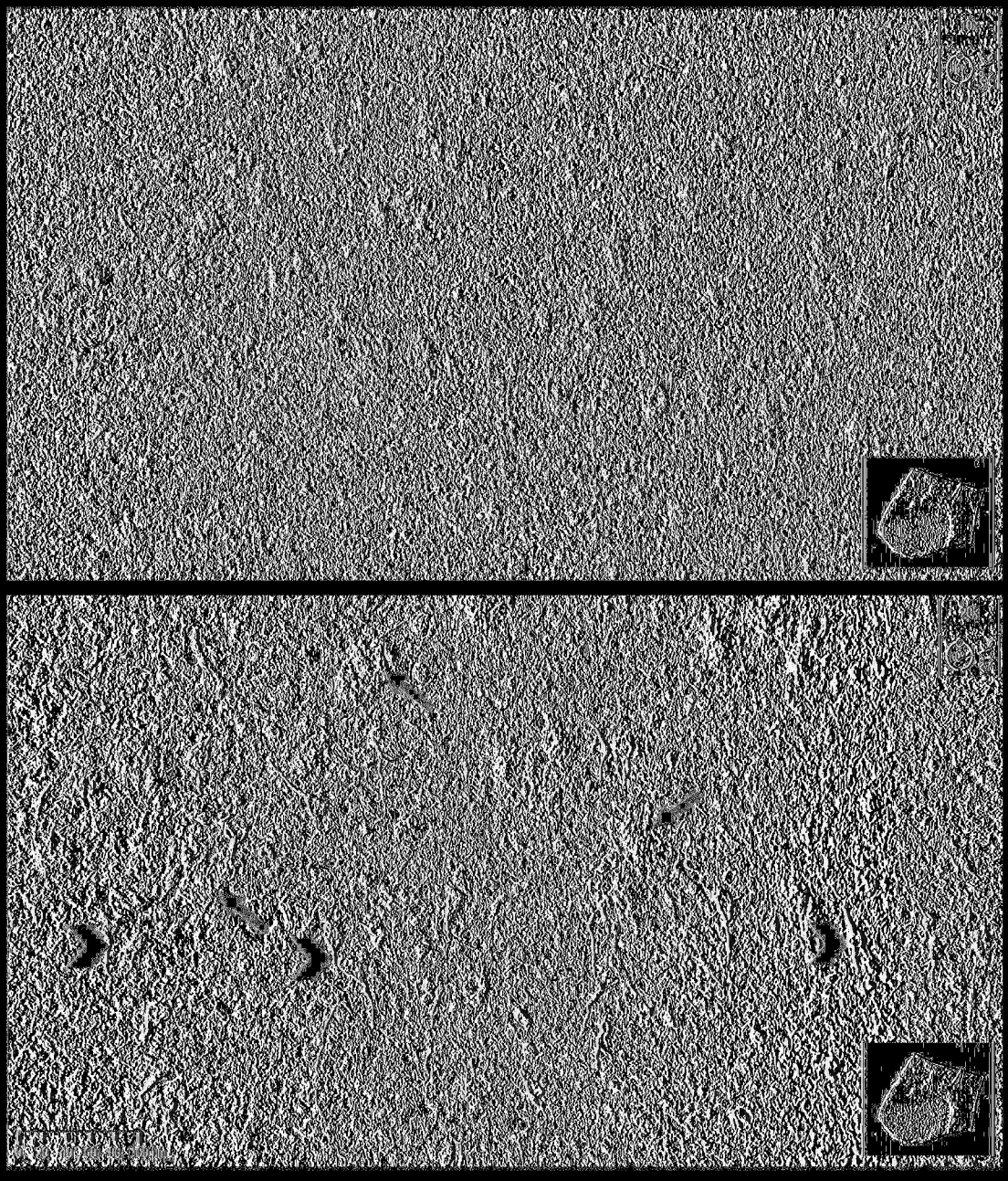
[illegible]Tau[illegible]··m6H3 Ab··0.1 ug/ml



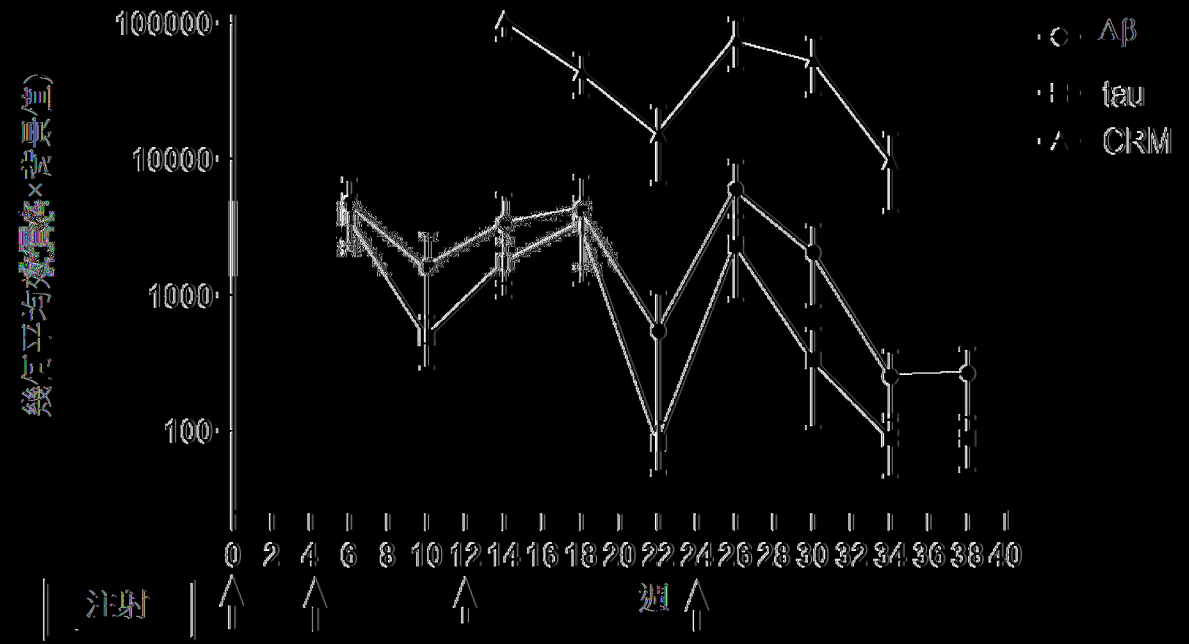
Tau病變

|([illegible]6D)|

參考：大鼠血清免疫原9
疫苗GP # 2, 1:300稀釋度

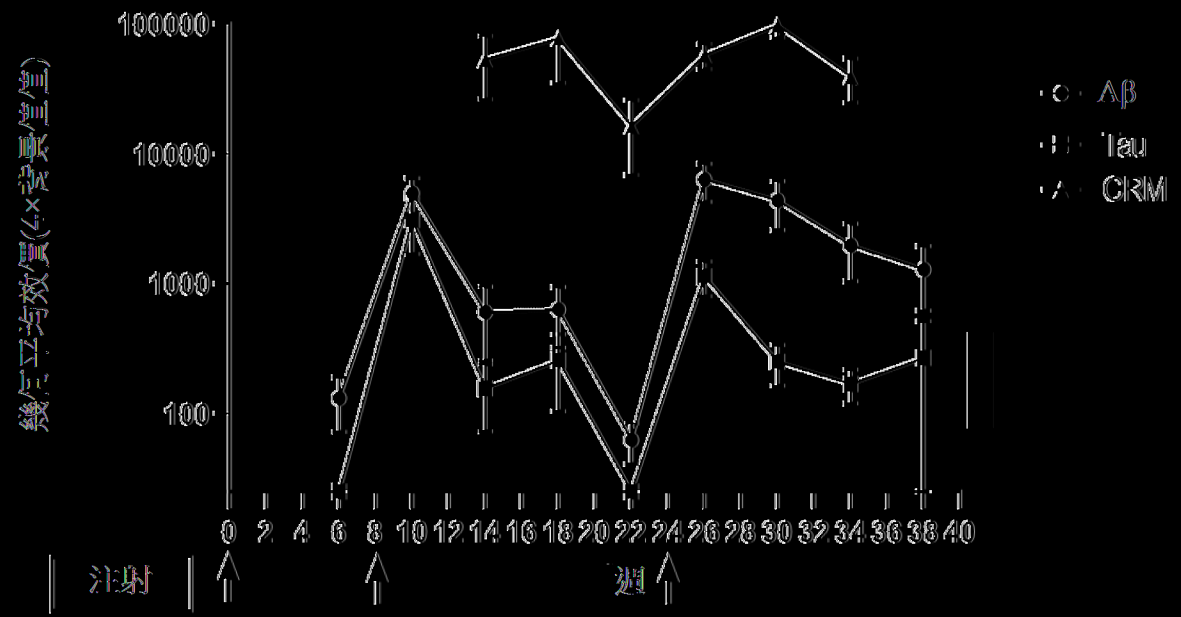


猴猴對於4次注射時程的效價



[圖7A]

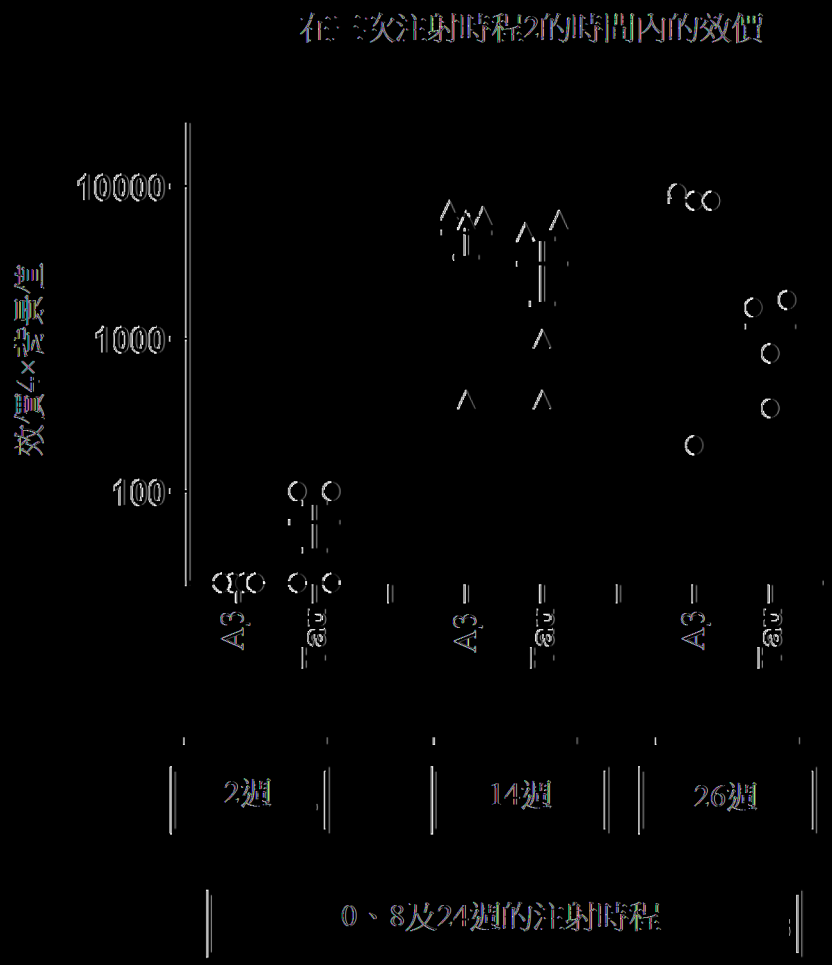
猴猴對於3次注射時程的效價



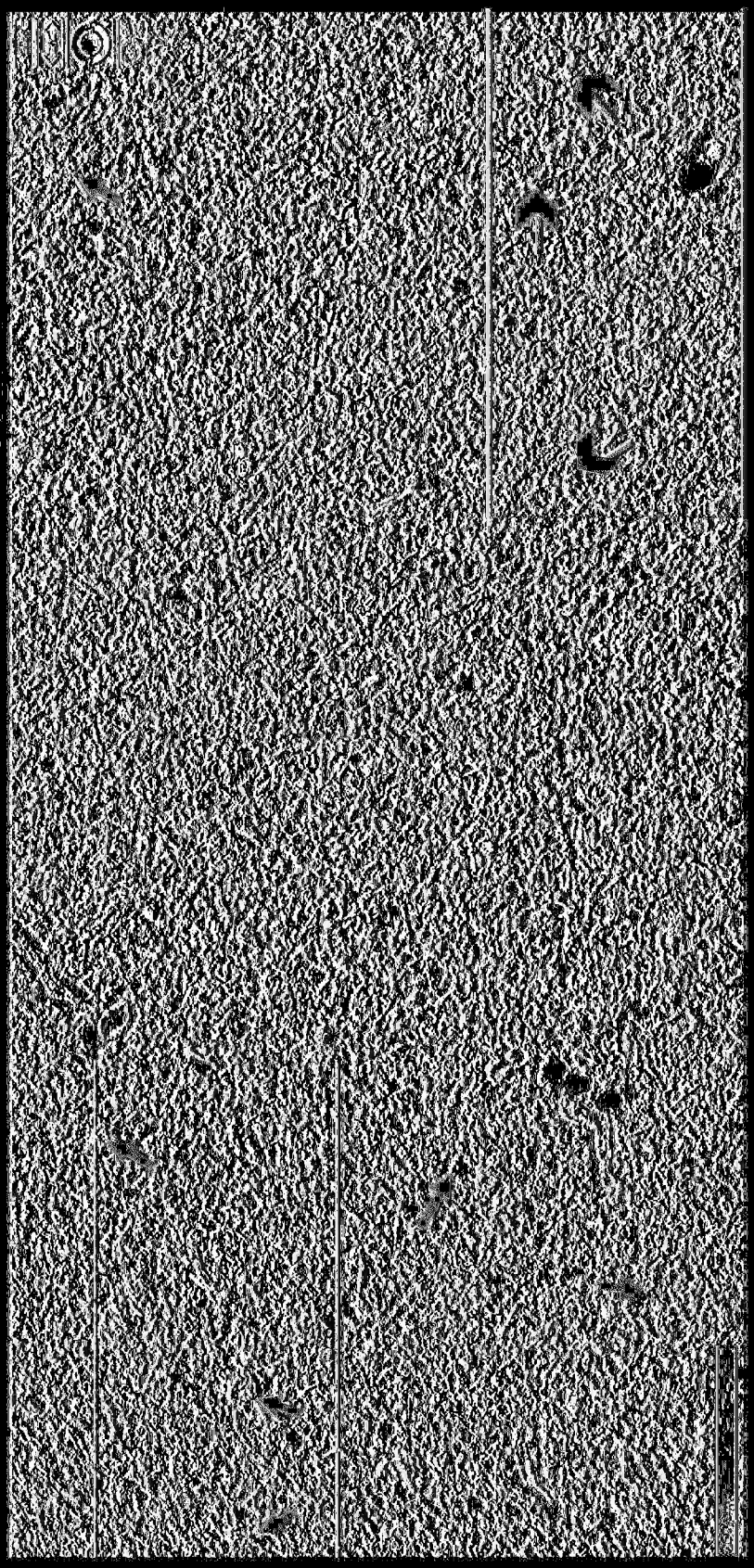
[圖7B]

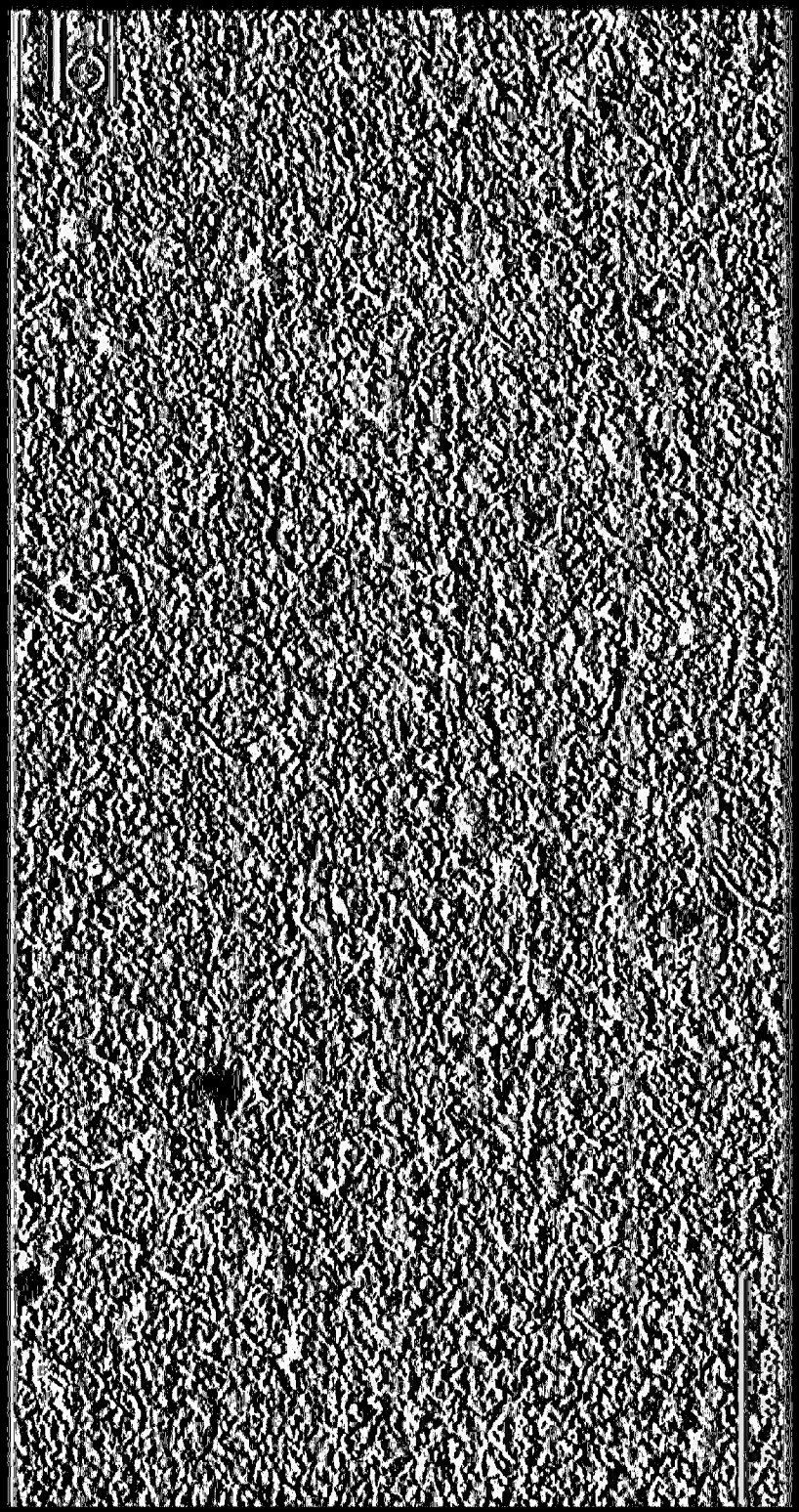

在四次注射時程1的時間內的效價
抗體效價 (幾何平均數)
10000
1000
100
A3 2
Tau 2
A3 6
Tau 6
A3 14
Tau 14
A3 26
Tau 26
2週
6週
14週
26週
0、4、12及24週的注射時程

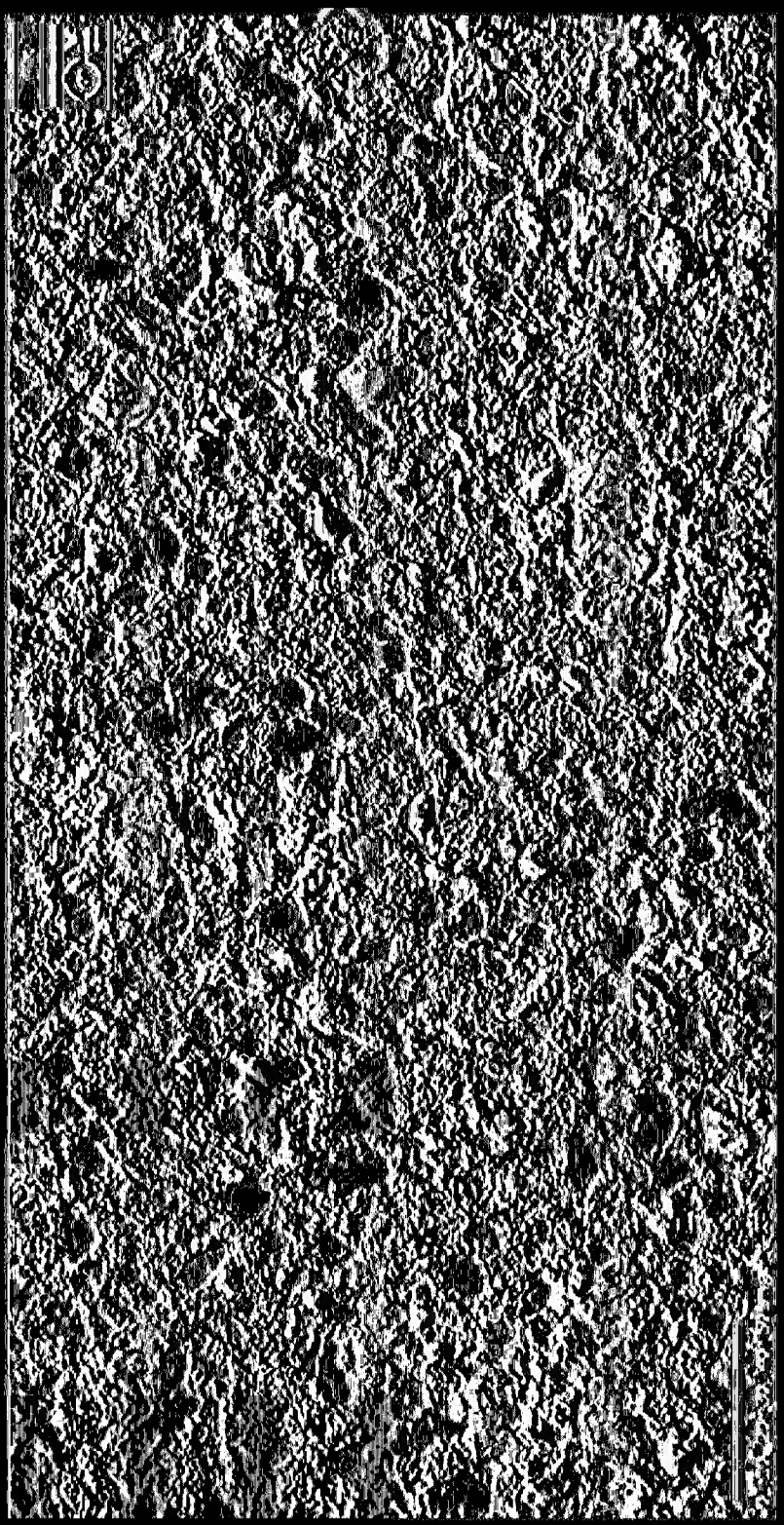
|(圖8A)|

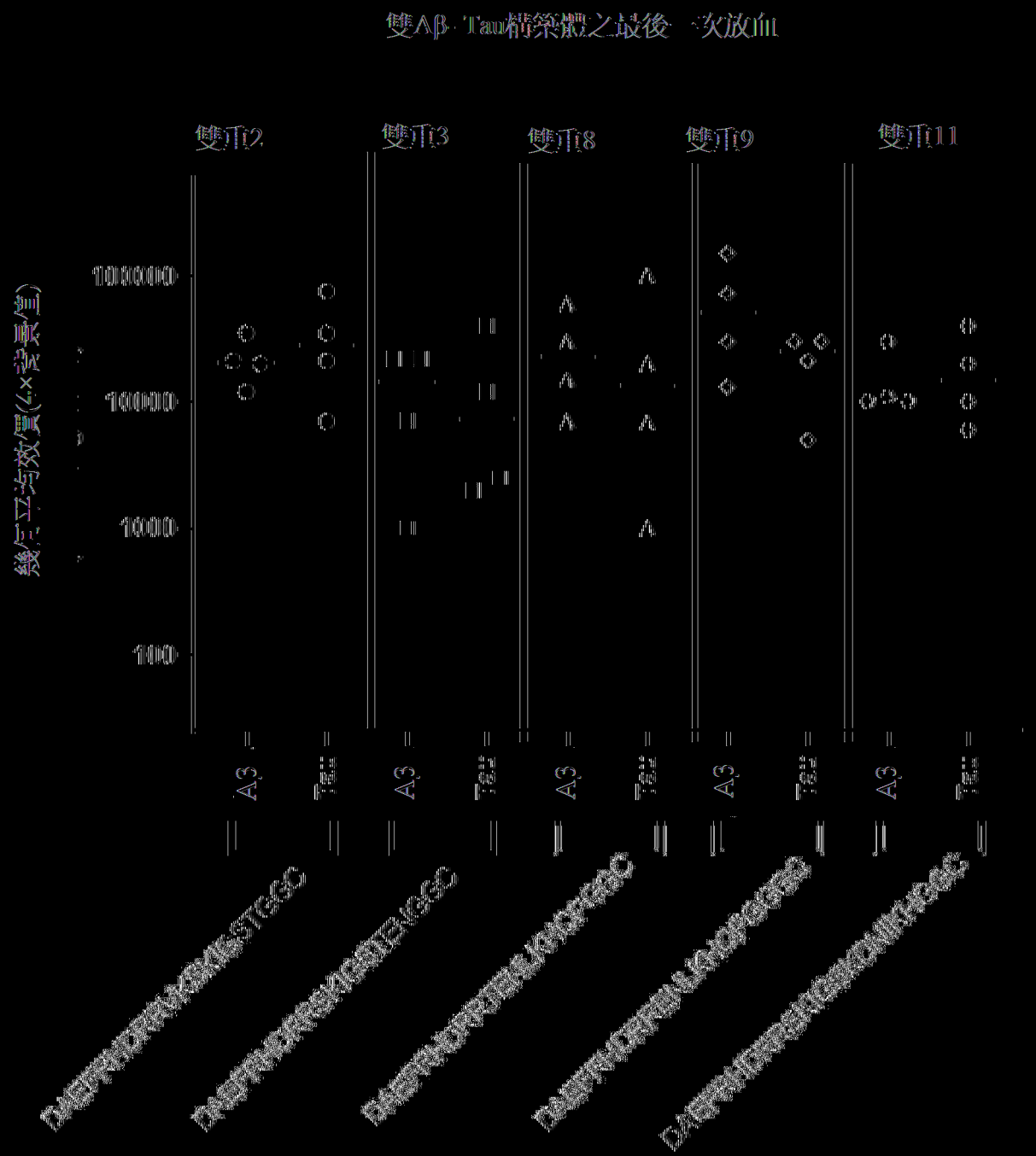

在一次注射時程2的時間內的效價
效價（幾何平均值）
10000
1000
100
43
33
43
33
43
33
2週
14週
26週
0、8及24週的注射時程

[圖8B]

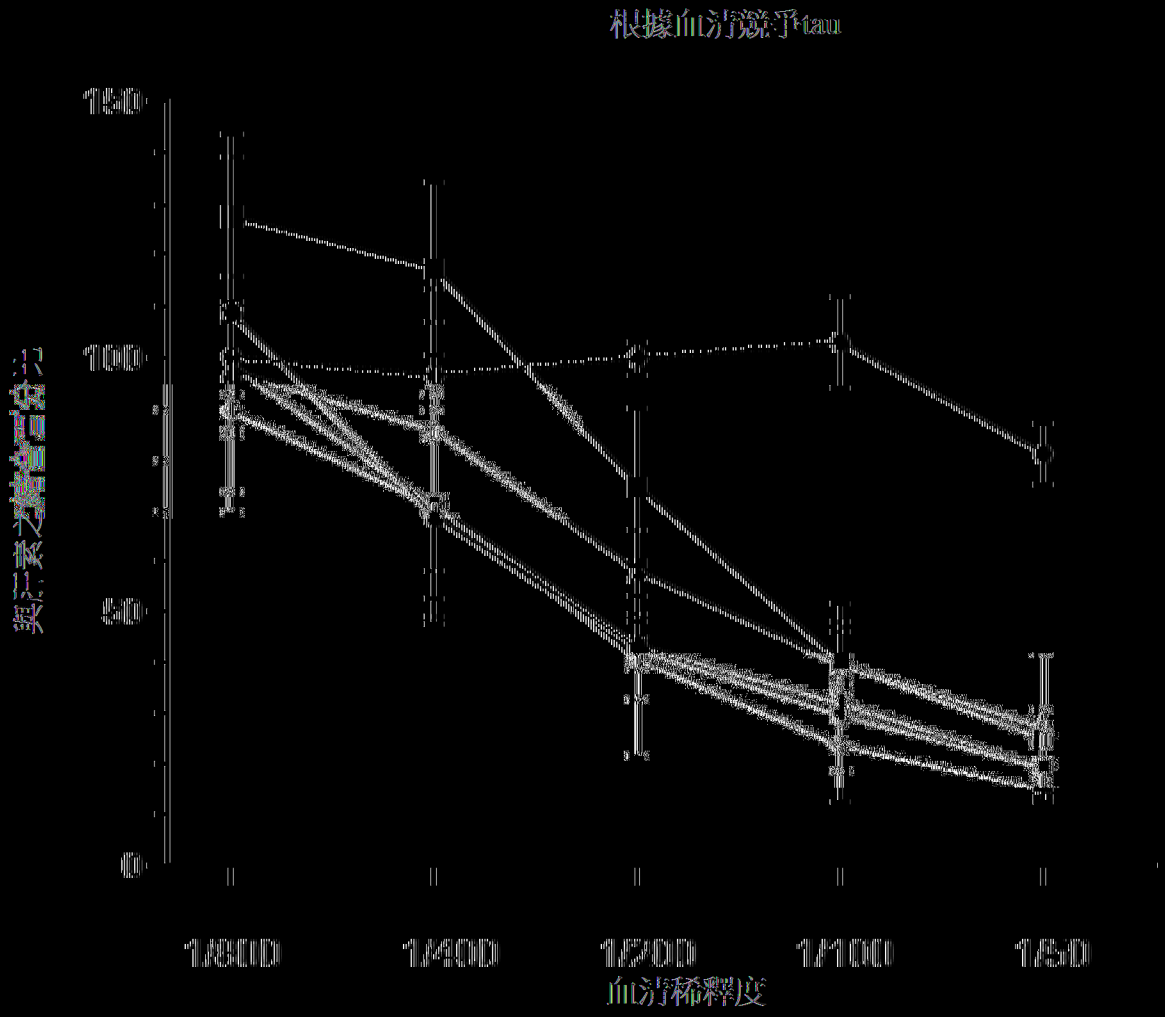






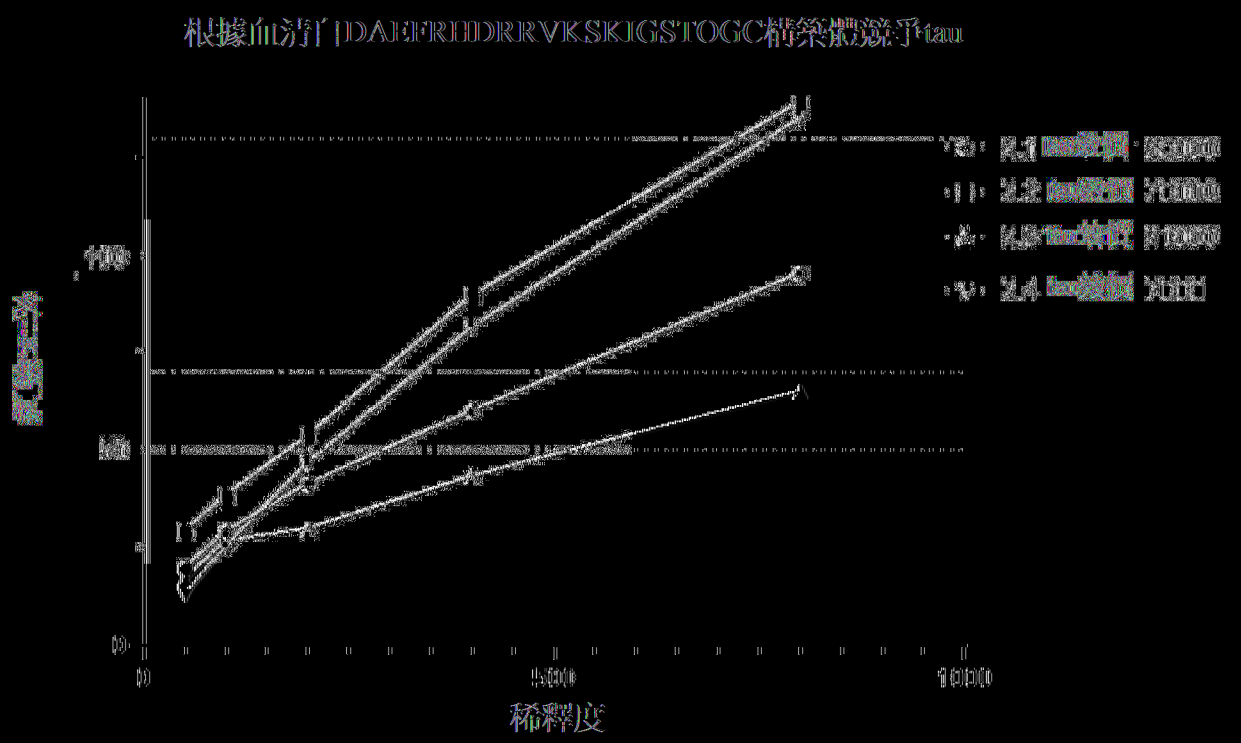

雙Aβ、Tau構築體之最後一次放血
雙Tg2
雙Tg3
雙Tg8
雙Tg9
雙Tg11
100000
10000
1000
100
A3
Tg2
A3
Tg3
A3
Tg8
A3
Tg9
A3
Tg11
DAPI/Thioflavin S/Iba1/GFAP
DAPI/Thioflavin S/Iba1/GFAP
DAPI/Thioflavin S/Iba1/GFAP
DAPI/Thioflavin S/Iba1/GFAP
DAPI/Thioflavin S/Iba1/GFAP

|(圖13)|

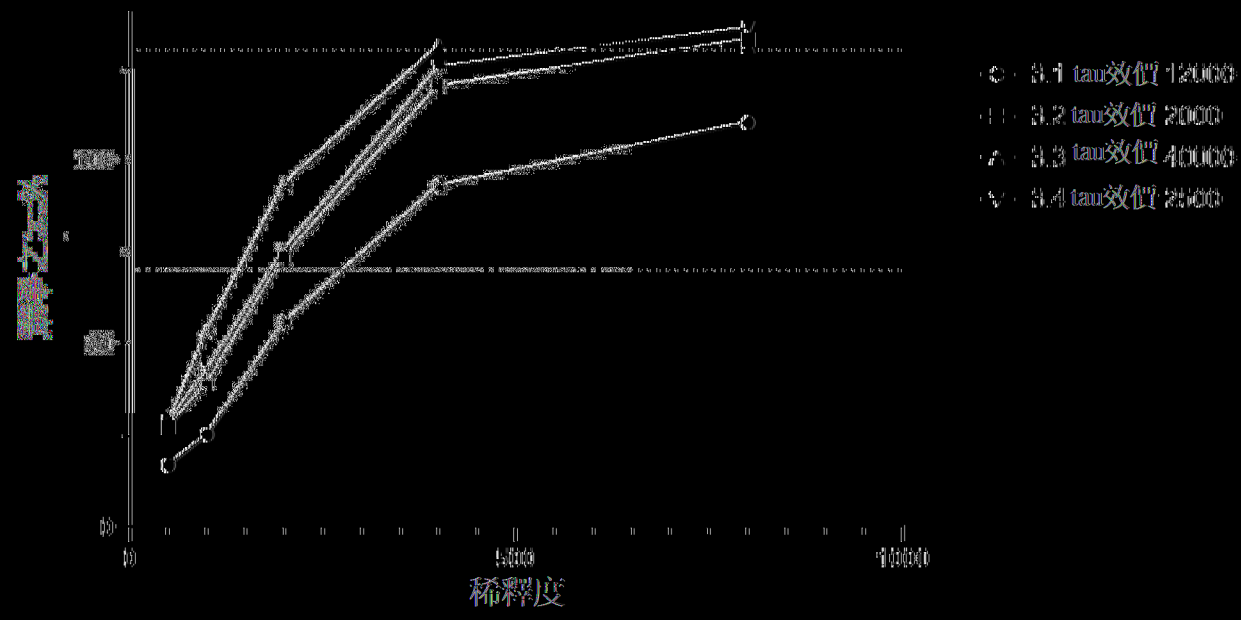


- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- 陰性對照

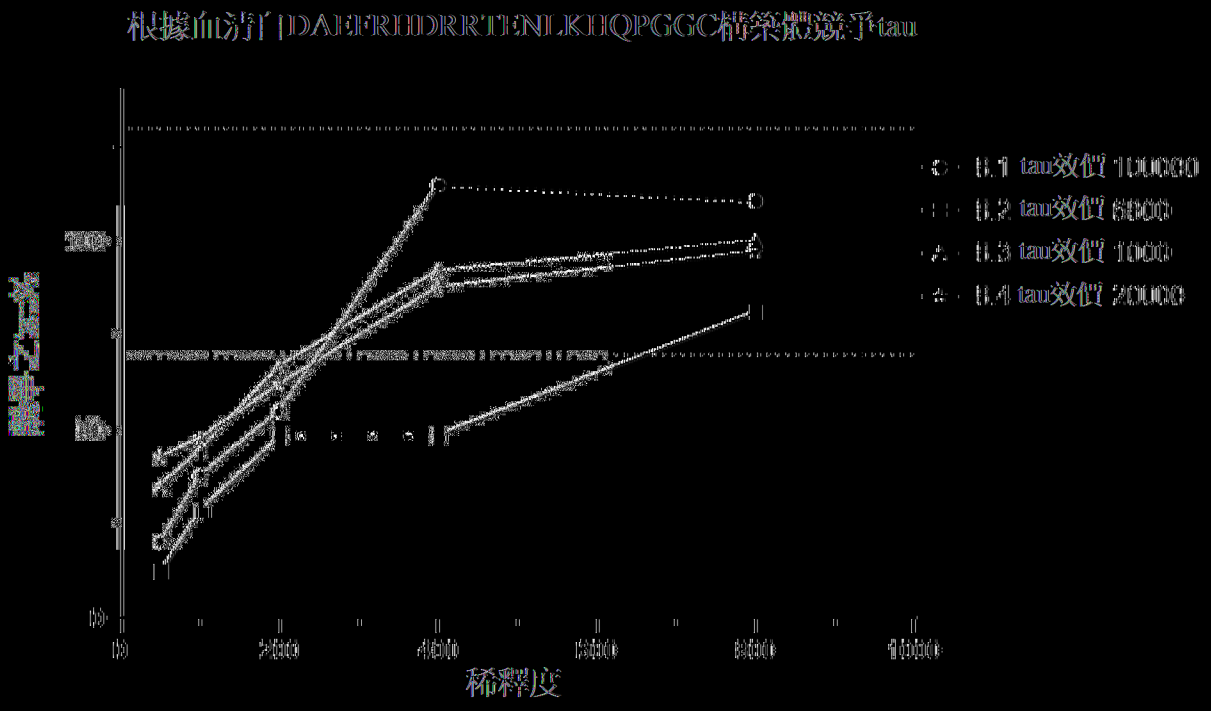
|(圖14)|


根據血清 IDAEFRHDRRVKSKIGSTQGC構築物競爭 tau
3.1 tau效價 12000
3.2 tau效價 2000
3.3 tau效價 40000
3.4 tau效價 2500
稀釋度

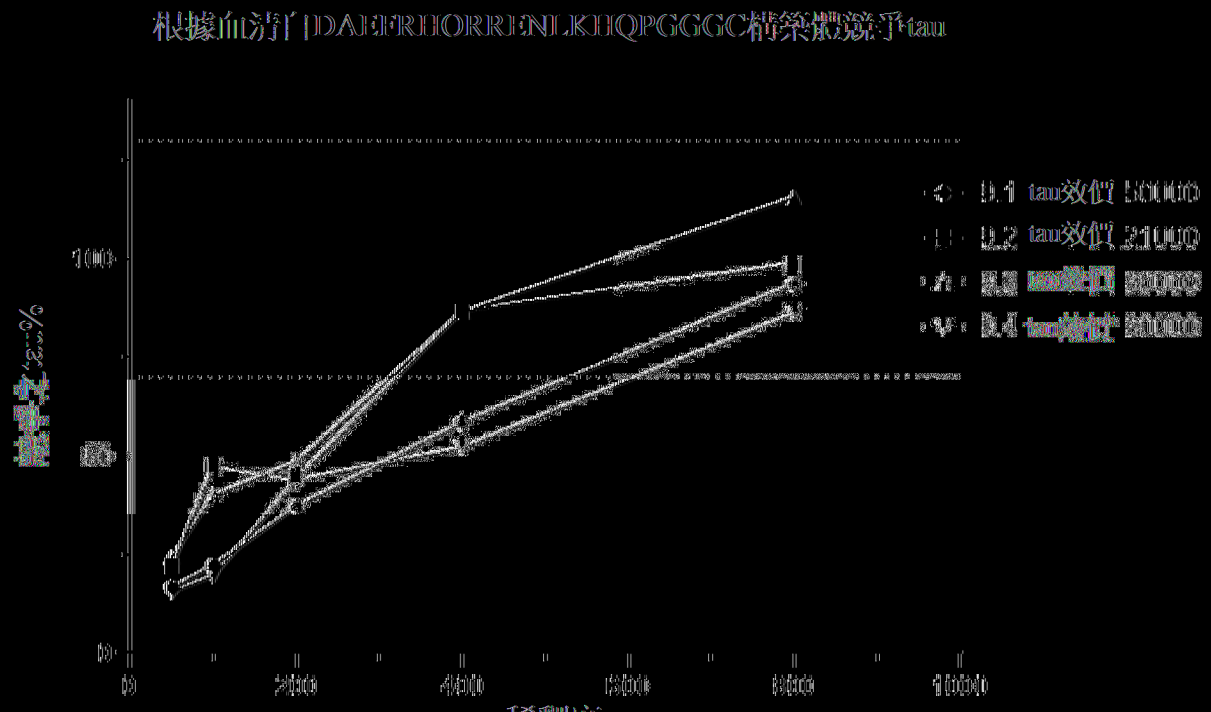
|(圖15A)|


根據血清 IDAEFRHDRRSKIGSTENGGC構築物競爭 scra
3.1 tau效價 12000
3.2 tau效價 2000
3.3 tau效價 40000
3.4 tau效價 2500
稀釋度

|(圖15B)|

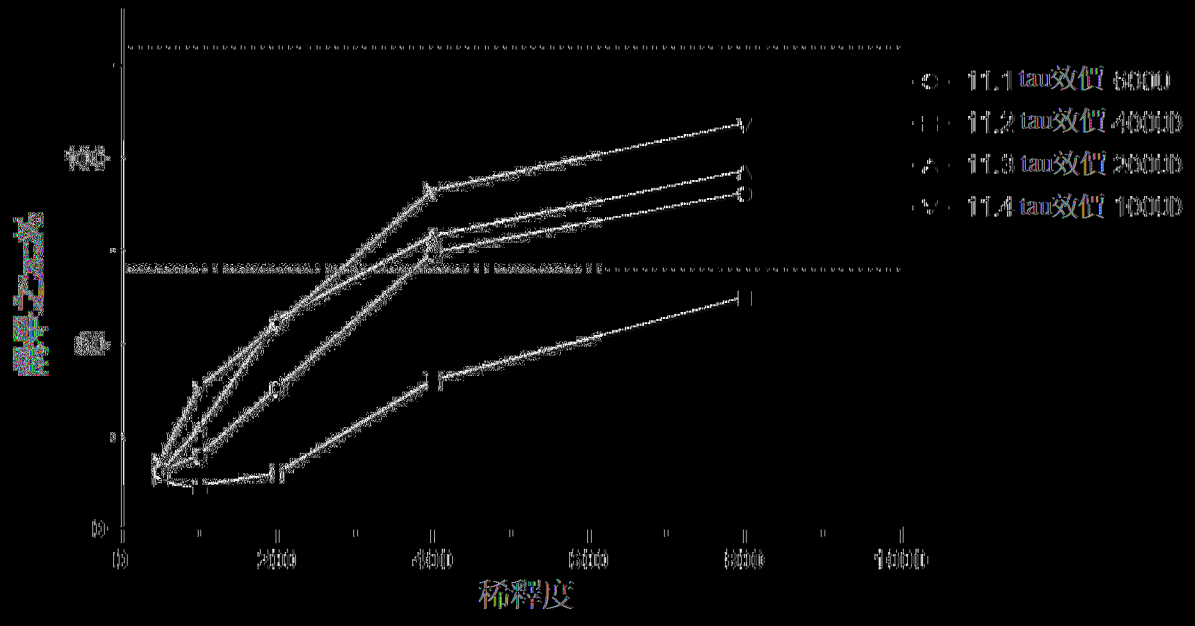

根據血清 DAEFRHDRRTENLKHQPGGC精製單源多抗tau
B.1 tau效價 100000
B.2 tau效價 6000
B.3 tau效價 1000
B.4 tau效價 20000
稀釋度

|(圖15C)|


根據血清 DAEFRHDRRTENLKHQPGGC精製單源多抗tau
B.1 tau效價 50000
B.2 tau效價 21000
稀釋度

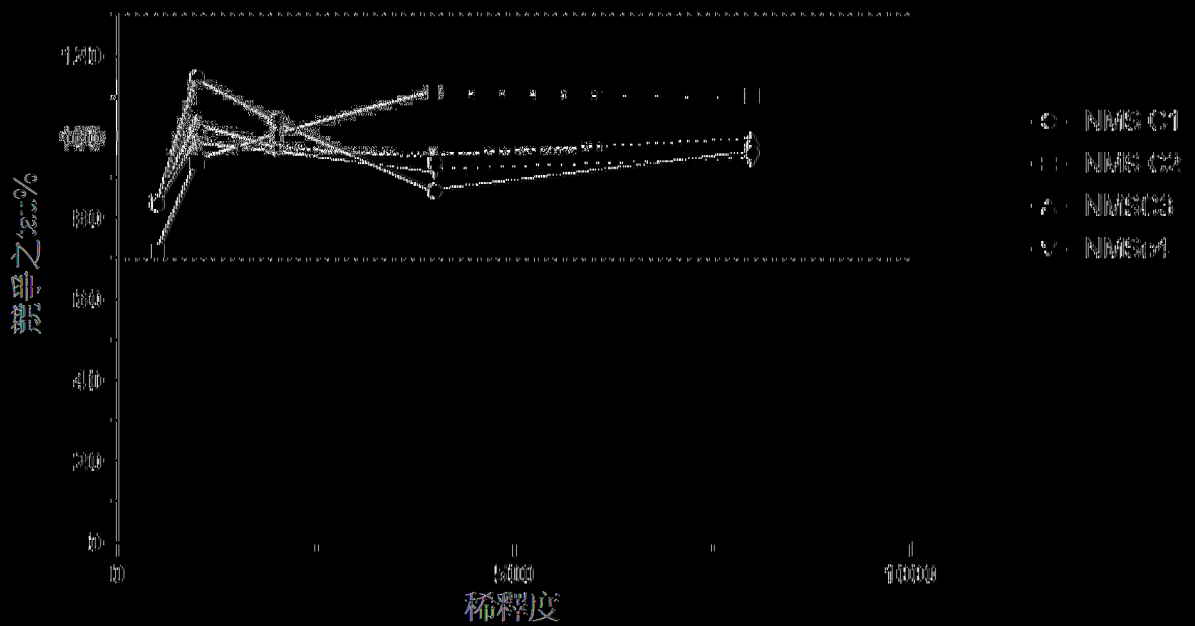
|(圖15D)|

根據血清 DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC特異識別之tau



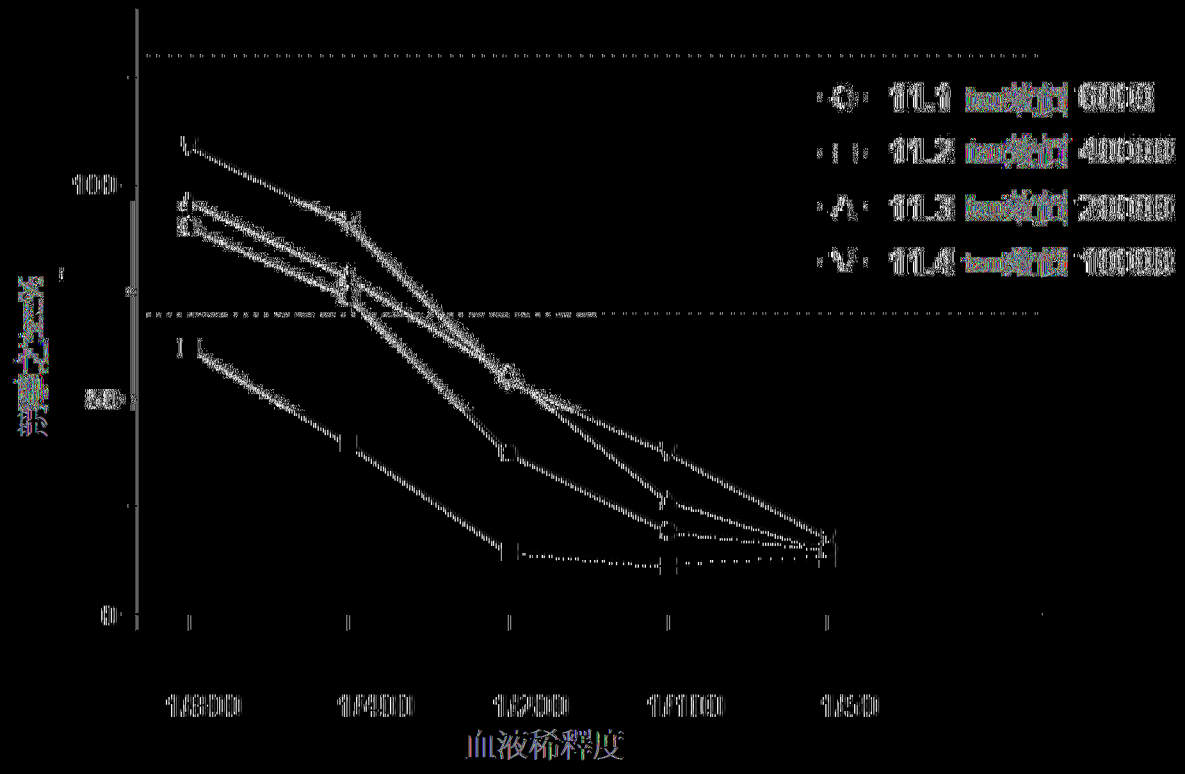
[圖15E]

肝素鈉管盤上之對照



[圖15F]

根據血清 IDAEFRHDRRSKIGSKDNIKHGGC精製獣類免疫tau



|(圖15G)|

