

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95115748

※申請日期：95.5.3

※IPC 分類：A61K;C07K

一、發明名稱：(中文/英文)

結合劑

BINDING AGENTS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 比利時商UCB有限公司

UCB, S.A.

2. 美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：(中文/英文)

1. 梅萊尼 G 里伊

LEE, MELANIE G.

2. 史都華 L 瓦特

WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 英國SL1 3WE伯克夏郡斯勞鎮貝斯路208號

208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE, SL1 3WE, UNITED
KINGDOM

2. 美國加利福尼亞州91320千橡城安美基第一中央大道

ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA,
91320, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 比利時 BELGIUM

2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯多夫 派提
PASZTY, CHRISTOPHER
2. 馬汀 金姆 羅賓森
ROBINSON, MARTYN KIM
3. 凱文 葛漢
GRAHAM, KEVIN
4. 亞歷斯德 詹姆斯 亨利
HENRY, ALISTAIR JAMES
5. 凱利 蘇 霍夫曼
HOFFMANN, KELLY SUE
6. 約翰 拉森
LATHAM, JOHN
7. 亞歷斯德 羅森
LAWSON, ALASTAIR
8. 憲先 呂
LU, HSIENG SEN
9. 安迪 帕普威爾
POPPLEWELL, ANDY
10. 溫恩 先伊
SHEN, WENYAN
11. 溫克勒 大衛
WINKLER, DAVID
12. 亞倫 喬治 溫特斯
WINTERS, AARON GEORGE

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 U.K.

3. 美國 U.S.A.
4. 英國 U.K.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 英國 U.K.
8. 美國 U.S.A.
9. 英國 U.K.
10. 加拿大 CANADA
11. 美國 U.S.A.
12. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年05月03日；60/677,583

2. 美國；2006年02月24日；60/776,847

3. 美國；2006年03月13日；60/782,244

4. 美國；2006年04月17日；60/792,645

5. 美國；2006年04月25日；11/411,003

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於殼硬蛋白(包括人類殼硬蛋白)之抗原決定基，及可結合至殼硬蛋白或其片段之結合劑(諸如抗體)。

【先前技術】

在個體生命中會發生兩個或三個不同之骨質改變期(參見 *Riggs, West J. Med. 154:63-77 (1991)*)。第一階段發生於男性及女性兩者中且進行至達到尖峰骨質。此第一階段係經由軟骨內生長板之線性生長及歸因於骨膜並置速率之輻射狀生長來實現。對於小梁骨(諸如椎骨及骨盆之扁骨)而言，第二階段開始於30歲左右，且對於皮質骨(例如，四肢中可見之長骨)而言則開始於40歲左右，且持續至老年。此階段之特徵在於緩慢之骨流失且發生於男性及女性兩者中。在女性中，亦發生第三階段之骨流失，最大可能係歸因於絕經後雌激素缺乏。僅在此階段期間，女性可能流失來自皮質骨及來自小梁骨隔腔之額外骨質(參見上文之 *Riggs*)。

骨礦質含量之流失可由多種病症而引起並會導致嚴重醫學問題。例如，骨質疏鬆症為人類中之一種衰弱性疾病，且其特徵在於骨骼骨質及礦質密度之顯著降低，骨結構惡化，包括骨微體系結構退化及骨脆性之相應增加(意即，骨強度降低)，且在患病個體中易於骨折。人類骨質疏鬆症之前通常發生臨床骨質減少(在低於年輕成人骨之平均

值下，骨礦物質密度大於一個標準偏差但小於2.5倍標準偏差)，此為在美國接近2千5百萬人中所發現之病症。美國另外7-8百萬患者已診斷患有臨床骨質疏鬆症(界定為骨礦質含量在低於成年年輕成人骨之骨礦物質含量下，高於2.5倍標準偏差)。人群中骨質疏鬆症之發生率隨年齡而增加。在高加索人中，骨質疏鬆症主要見於女性中，在美國占骨質疏鬆症患者群之80%。老年人意外跌倒之較大風險加劇了此人群中骨骼骨之脆性增加且易於骨折。髖部、腕部及椎骨骨折為其中與骨質疏鬆症相關聯之最常見損傷。對於患者而言，尤其髖部骨折極為不適且昂貴，且對於女性而言，與高死亡率及發病率有關。

儘管已認為骨質疏鬆症係由於骨質減少而會增加骨折風險，少數目前可提供之骨骼病症之治療可增加成人之骨密度，且大多數目前可提供之治療主要係藉由抑制進一步之骨再吸收而非刺激新骨形成來起作用。現處方係提供雌激素來延遲骨流失。然而，對於患者是否得到任何長期受益，及雌激素對於超過75歲之患者是否具有任何影響仍存在一些爭議。此外，咸信使用雌激素會增加乳癌及子宮內膜癌之風險。對於絕經後女性亦已建議降鈣素，含有維生素K之骨鈣蛋白，或高劑量之含有或不含有維生素D之飲食鈣。然而，高劑量鈣常具有不良的胃腸副作用，且須持續監控血清及尿鈣含量(例如，Khosla及Riggs, *Mayo Clin. Proc.* 70:978982, 1995)。

目前骨質疏鬆症之其他治療方法包括雙膦酸鹽(例如，

FosamaxTM、ActonelTM、BonvivaTM、ZometaTM、奧帕膦酸鈉 (olpadronate)、耐利膦酸鈉 (neridronate)、替魯膦酸鈉 (skelid)、骨復舒 (bonefos))、副甲狀腺激素、鈣阻滯劑、鈣模擬劑 (calcimimetics)(例如，擬鈣劑 (cinacalcet))、斯他汀 (statin)、合成代謝類固醇、鋁及鋁鹽及氟化鈉。然而，該等療法常與不良副作用相關聯 (參見上文之 Khosla 及 Riggs)。

殼硬蛋白 (SOST 基因之產物) 不存在硬化性狹窄症中，硬化性狹窄症係一種特徵為骨頭過度生長及骨頭高度緻密之骨骼疾病 (Brunkow 等人，Am. J. Hum. Genet., 68:577-589, 2001；Balemans 等人，Hum. Mol. Genet., 10:537-543, 2001)。人類殼硬蛋白之胺基酸序列係由 Brunkow 等人 (如上) 報導，及本文揭示為 SEQ ID NO：1。

【發明內容】

本文所揭示之組合物及方法可用於增加骨形成、骨礦質密度、骨礦質含量、骨質、骨品質及骨強度之至少一者，且因此可用於治療多種其中需要增加骨形成、骨礦質密度、骨礦質含量、骨質、骨品質及骨強度之至少一者之病症。本發明亦提供本文所述之其他相關優勢。

本發明係關於由本文所揭示之結合劑識別之人類殼硬蛋白區域 (抗原決定基)、使用該等抗原決定基之方法及製備該等抗原決定基之方法。

本發明亦係關於對於識別為環 2 之殼硬蛋白區域具有特異性之抗原決定基，及特異性結合至該區域之結合劑。

本發明亦係關於對於殼硬蛋白之胺基酸結區域具有特異性之抗原決定基，及特異性結合至該區域之結合劑，諸如抗體。

本發明係關於特異性結合至殼硬蛋白之結合劑，諸如抗體。該等結合劑之特徵可在於其交叉阻斷本文所揭示之至少一種抗體結合與殼硬蛋白之結合及/或由本文所揭示之至少一種抗體而交叉阻斷與殼硬蛋白之結合的能力。如本文所揭示，抗體及其他結合劑之特徵亦可在於其在"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"中與人類殼硬蛋白肽之結合圖案。

本發明係關於可增加哺乳動物中之骨形成、骨礦質密度、骨礦質含量、骨質、骨品質及骨強度之至少一者之結合劑，諸如抗體。

本發明係關於在細胞基礦質化分析中可阻斷殼硬蛋白之抑制效應的結合劑，諸如抗體。

本發明進一步係關於包含由至少一個二硫鍵連接之兩個、三個或四個多肽片段之多肽構造，其代表殼硬蛋白之胺基酸結的核心區域，及可與其特異性結合之抗體。

本發明係關於獲得適合用作免疫原之抗原決定基的方法，其用於在哺乳動物中產生可特異性結合至殼硬蛋白之結合劑(諸如抗體)；在某些實施例中，所產生之結合劑可在活體內中和殼硬蛋白之活性。

本發明係關於一種組合物，其用於在將該組合物投予至動物時產生對殼硬蛋白具有特異性之抗體，該組合物包含

具有胺基酸序列SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：68或SEQ ID NO：69之多肽。

本發明亦係關於一種組合物，其用於在將該組合物投予至動物時產生對殼硬蛋白具有特異性之抗體，該組合物包含至少一種基本上由胺基酸序列SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4或SEQ ID NO：5組成之多肽；該組合物可包含至少兩個或至少三個胺基酸序列SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4及SEQ ID NO：5；且該組合物可包含所有四個胺基酸序列SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4及SEQ ID NO：5。

本發明進一步係關於一種組合物，其用於在將該組合物投予至動物時產生對殼硬蛋白具有特異性之抗體，該組合物包含具有胺基酸序列SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4及SEQ ID NO：5之多肽，其中SEQ ID NO：2及4由關於SEQ ID NO：1之胺基酸位置57及111處之二硫鍵而連接，且SEQ ID NO：3及5由(a)關於SEQ ID NO：1之胺基酸位置82及142處之二硫鍵及(b)關於SEQ ID NO：1之胺基酸位置86及144處之二硫鍵之至少一者而連接；該多肽可保持SEQ ID NO：1人類殼硬蛋白之相應多肽區域的三級結構。

本發明亦係關於基本上由SEQ ID NO：1之多重截斷人類殼硬蛋白組成之多肽T20.6，其中該多肽中缺失SEQ ID NO：1之胺基酸1-50、65-72、91-100、118-137及150-

190；該多肽可由胰蛋白酶消化人類殼硬蛋白而獲得，且該蛋白可由HPLC分餾而分離。

本發明進一步係關於包含SEQ ID NO：1之胺基酸51-64、73-90、101-117及138-149之人類殼硬蛋白的免疫原性部分T20.6，其中該免疫原性部分包含以下之至少一者：

- (a)胺基酸57與111之間之二硫鍵；
- (b)胺基酸82與142之間之二硫鍵；及
- (c)胺基酸86與144之間之二硫鍵；

該免疫原性部分可具有至少兩個該等二硫鍵；且該免疫原性部分可具有所有三個二硫鍵。

本發明進一步係關於一種包含SEQ ID NO：1之胺基酸57-64、73-86、111-117及138-144之人類殼硬蛋白的免疫原性部分T20.6衍生物，其中該免疫原性部分包含以下之至少一者：

- (a)胺基酸57與111之間之二硫鍵；
- (b)胺基酸82與142之間之二硫鍵；及
- (c)胺基酸86與144之間之二硫鍵；

該免疫原性部分可具有至少兩個該等二硫鍵；且該免疫原性部分可具有所有三個二硫鍵。

本發明又進一步係關於一種基本上由在C-末端及N-末端截斷之SEQ ID NO：1之人類殼硬蛋白組成之多肽，其中該多肽中缺失SEQ ID NO：1之胺基酸1-85及112-190。

本發明亦係關於一種人類殼硬蛋白之免疫原性部分，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸86-111；該免疫原性部分基本



上可由鄰近胺基酸CGPARLLPNAIGRGKWWRPSPGPDFRC (SEQ ID NO : 6)組成。

本發明進一步係關於一種大鼠殼硬蛋白之免疫原性部分，其包含SEQ ID NO : 98之胺基酸92-109；該免疫原性部分基本上可由鄰近胺基酸PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO : 96)組成。

本發明更進一步係關於一種大鼠殼硬蛋白之免疫原性部分，其包含SEQ ID NO : 98之胺基酸99-120；該免疫原性部分基本上可由鄰近胺基酸KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO : 97)組成。

本發明係關於一種產生人類殼硬蛋白之免疫原性部分的方法，其包含以下步驟：

(a)處理人類殼硬蛋白以實現完全之胰蛋白酶消化；

(b)收集如在0.2 ml/min之流速下，以0.05%三氟乙酸至0.05% TFA中90%乙腈之線性梯度自逆相HPLC管柱溶離所測定之具有7,122.0道爾頓(理論質量為7121.5道爾頓)之平均分子量或約20.6分鐘之滯留時間之胰蛋白酶消化樣本；及

(c)純化該免疫原性部分。

本發明係關於一種產生可特異性結合至殼硬蛋白之抗體的方法，其包含：

(a)以包含SEQ ID NO : 6、SEQ ID NO : 63、SEQ ID NO : 64、SEQ ID NO : 65、SEQ ID NO : 66、SEQ ID NO : 67、SEQ ID NO : 68、SEQ ID NO : 69、SEQ ID



NO：96或SEQ ID NO：97之多肽的組合物使動物免疫；

(b)自該動物收集血清；及

(c)自該血清分離可特異性結合至殼硬蛋白之抗體。

本發明亦係關於一種產生可特異性結合至殼硬蛋白之抗體的方法，其包含：

(a)以包含多肽 T20.6 或 T20.6 衍生物之組合物使動物免疫；

(b)自該動物收集血清；及

(c)自該血清分離可特異性結合至殼硬蛋白之抗體。

本發明進一步係關於一種偵測生物樣本中之抗-殼硬蛋白抗體的方法，其包含以下步驟：

(a)在允許抗體與多肽之間形成複合物之條件下，使生物樣本與基本上由SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：69、SEQ ID NO：96或SEQ ID NO：97組成之多肽相接觸；及

(b)偵測該複合物之存在或缺失，

其中該複合物之存在表明該生物樣本含有抗-殼硬蛋白抗體。

本發明亦係關於一種偵測生物樣本中之抗-殼硬蛋白抗體的方法，其包含以下步驟：

(a)在允許抗體與多肽之間形成複合物之條件下，使生物樣本與多肽 T20.6 或 T20.6 衍生物相接觸；及

(b)偵測該複合物之存在或缺失，

其中該複合物之存在表明該生物樣本含有抗-殼硬蛋白抗體。

本發明進一步係關於一種交叉阻斷至少一種抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C或Ab-D與殼硬蛋白之結合的殼硬蛋白結合劑，諸如抗體。殼硬蛋白結合劑亦可藉由至少一種抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C或Ab-D而交叉阻斷與殼硬蛋白之結合。所分離之抗體或其抗原結合片段可為多株抗體、單株抗體、人化抗體、人類抗體、嵌合抗體或其類似物。

本發明進一步係關於一種由至少一種抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C或Ab-D交叉阻斷與殼硬蛋白之結合的殼硬蛋白結合劑，諸如抗體。所分離之抗體或其抗原結合片段可為多株抗體、單株抗體、人化抗體、人類抗體、嵌合抗體或其類似物。

本發明進一步係關於一種交叉阻斷至少一種抗體1-24(Ab-1至Ab-24)與殼硬蛋白之結合的殼硬蛋白結合劑，諸如經分離抗體。殼硬蛋白結合劑亦可由至少一種抗體1-24(Ab-1至Ab-24)阻斷與殼硬蛋白之結合。所分離之抗體或其抗原結合片段可為多株抗體、單株抗體、人化抗體、人類抗體或嵌合抗體。

本發明進一步係關於由至少一種抗體1-24(Ab-1至Ab-24)交叉阻斷與殼硬蛋白之結合的殼硬蛋白結合劑，諸如經分離抗體；所分離之抗體或其抗原結合片段可為多株抗體、單株抗體、人化抗體、人類抗體或嵌合抗體。

本發明進一步係關於一種結合劑，諸如經分離抗體，其

在"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"中展現如至少一種抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C或Ab-D所展現之類似於人類殼硬蛋白肽之結合圖案；所分離之抗體或其抗原結合片段可為多株抗體、單株抗體、人化抗體、人類抗體或嵌合抗體。

本發明更進一步係關於一種治療哺乳動物受檢者中與低骨形成、低骨礦質密度、低骨礦質含量、低骨質、低骨品質及低骨強度之至少一者相關聯之骨病症的方法，其包含對需要此治療之受檢者提供足以增加骨形成、骨礦質密度、骨礦質含量、骨質、骨品質及骨強度之至少一者之量的抗-殼硬蛋白結合劑，其中該抗-殼硬蛋白結合劑包含抗體或其殼硬蛋白結合片段。

本發明亦係關於一種經分離之殼硬蛋白多肽或其片段，其中該多肽含有6個保留的半胱氨酸殘基且其片段包含7至14個SEQ ID NO：2之胺基酸、8至17個SEQ ID NO：3之胺基酸、8至18個SEQ ID NO：4之殘基及6至12個SEQ ID NO：5之殘基，且該多肽或其片段由SEQ ID NO：2與4之間及SEQ ID NO：3與5之間之二硫鍵來穩定；該多肽或片段可包含10-14個SEQ ID NO：2之胺基酸、14至17個SEQ ID NO：3之胺基酸、13至18個SEQ ID NO：4之胺基酸及8至12個SEQ ID NO：5之殘基；且該多肽或片段可包含SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4及SEQ ID NO：5。

本文提供特異性結合至人類殼硬蛋白之抗體。該等抗體

之特徵在於其交叉阻斷至少一種本文所揭示之抗體與人類殼硬蛋白之結合及/或由至少一種本文所揭示之抗體交叉阻斷與人類殼硬蛋白之結合的能力。

亦提供一種可增加哺乳動物中之骨形成、骨礦質密度、骨礦質含量、骨質、骨品質及骨強度之至少一者之經分離抗體或其抗原結合片段。

本發明亦提供一種在以細胞為基礎之礦質化分析中可阻斷殼硬蛋白之抑制效應的經分離抗體或其抗原結合片段。

本發明亦提供一種結合劑，諸如抗體，其特異性結合至人類殼硬蛋白且具有至少一種選自以下序列之CDR序列：
SEQ ID NO: 39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、78、79、80、81、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、351、352、353、358、359及360，及其變異體，其中該抗體或其抗原結合片段使殼硬蛋白中和。

亦提供一種結合劑，諸如抗體，其特異性結合至人類殼

硬蛋白且具有至少一種選自以下序列之CDR序列：SEQ ID NO: 39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、78、79、80、81、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、351、352、353、358、359及360，及其變異體。

亦提供對於蛋白之活體內活性具有重要作用之人類殼硬蛋白區域。

參考以下詳細說明及附圖，本發明之該等及其他態樣將變得顯而易見。本文所揭示之所有參考文獻均如同各自個別併入而以全文引用的方式併入本文中。

【實施方式】

本發明係關於含有由亦結合至全長殼硬蛋白之抗體識別之抗原決定基的人類殼硬蛋白區，及產生及使用該等抗原決定基之方法。本發明亦提供特異性結合至殼硬蛋白或部分殼硬蛋白之結合劑(諸如抗體)，及使用該等結合劑之方法。該等結合劑用於阻斷或削弱人類殼硬蛋白與一或多種

配位體之結合。

重組人類殼硬蛋白/SOST可購自R&D系統(Minneapolis, MN, USA; 2006目錄號1406-ST-025)。此外，重組小鼠殼硬蛋白/SOST可購自R&D系統(Minneapolis, MN, USA; 2006目錄號1589-ST-025)。研究等級殼硬蛋白結合單株抗體可購自R&D系統(Minneapolis, MN, USA; 小鼠單株：2006目錄號MAB1406；大鼠單株：2006目錄號MAB1589)。美國專利第6,395,511號及第6,803,453號及美國專利公開案第20040009535號及第20050106683號通常涉及抗-殼硬蛋白抗體。

如本文所用之術語人類殼硬蛋白意欲包括SEQ ID NO: 1及其對偶基因變異體之蛋白。可藉由使用鹽梯度之肝素HP管柱溶離宿主細胞培養液之經過濾上清液而自由編碼殼硬蛋白之基因轉染之293T宿主細胞來純化殼硬蛋白。實例1及2中描述製備及使用陽離子交換層析之進一步純化。

如本文所界定，本發明之結合劑較佳為抗體。術語"抗體"係指完整抗體，或其結合片段。抗體可包含全部抗體分子(包括具有全長重鏈及/或輕鏈之多株、單株、嵌合、人化或人類變體)或包含其抗原結合片段。抗體片段包括F(ab')₂、Fab、Fab'、Fv、Fc及Fd片段，且可併入單一結構域抗體、單鏈抗體、大型抗體、微型抗體、內抗體、二抗體、三抗體、四抗體、v-NAR及雙-scFv(參見，例如，Hollinger及Hudson，2005，Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136)。抗體多肽亦揭示於美國專利第6,703,199號



中，包括纖維結合蛋白多肽單體。其他抗體多肽揭示於美國專利公開案第2005/0238646號中，其為單鏈多肽。

例如，可藉由蛋白水解抗體，例如，根據習知方法以胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化整個抗體而獲得源自該抗體之抗原結合片段。舉例而言，可藉由以胃蛋白酶酶促裂解抗體而產生抗體片段，以提供稱為 $F(ab')_2$ 之5S片段。此片段可使用硫醇還原劑進一步裂解以提供3.5S Fab'單價片段。裂解反應視情況可使用對於由二硫鍵裂解而產生之氫硫基的阻斷基團來進行。或者，使用木瓜蛋白酶之酶促裂解直接產生兩個單價Fab片段及Fc片段。該等方法由以下文獻所描述，例如 Goldenberg，美國專利第4,331,647號；Nisonoff等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 89:230, 1960；Porter, *Biochem. J.* 73:119, 1959；Edelman等人，於*Methods in Enzymology*中1:422 (Academic Press 1967)；及Andrews, S.M. 與 Titus, J.A. 於*Current Protocols in Immunology*(Coligan J.E等人編)，John Wiley & Sons, New York (2003).第2.8.1-2.8.10頁及第2.10A.1-2.10A.5頁中。只要片段結合至由完整抗體所識別之抗原，亦可使用其他裂解抗體之方法，諸如分離重鏈以形成單價輕-重鏈片段(Fd)，進一步裂解片段，或其他酶促、化學或基因技術。

抗體片段亦可為任何合成或基因工程蛋白。例如，抗體片段包括由輕鏈可變區組成之分離片段、由重鏈及輕鏈可變區組成之"Fv"片段、重組單鏈多肽分子，其中輕鏈及重鏈可變區由肽連接子(scFv蛋白)連接。

另一種形式之抗體片段為包含一或多個抗體互補判定區(CDR)之肽。CDR(亦稱為"最小識別單元",或"高變區")可由建構編碼感興趣CDR之聚核苷酸而獲得。例如,藉由使用產生抗體之細胞的mRNA作為模板,使用聚合酶鏈反應以合成可變區來製備該等聚核苷酸(參見,例如,Larrick等人,*Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2:106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," 於 *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application* 中, Ritter等人(編),第166頁(Cambridge University Press 1995);及Ward等人, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," 於 *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications* 中, Birch等人(編),第137頁(Wiley-Liss, Inc. 1995))。

因此,在一實施例中,結合劑包含至少一個如本文所述之CDR。結合劑可包含至少兩個、三個、四個、五個或六個如本文所述之CDR。結合劑可進一步包含至少一個如本文所述之抗體的可變區結構域。可變區結構域可為任意大小或胺基酸組合物,且通常將包含至少一個負責用於結合至人類殼硬蛋白之CDR序列,例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及/或本文特定描述之輕鏈CDR,且該序列鄰近於一或多個框架序列或與一或多個框架序列一起位於框架內。概括而言,可變區(V)結構域可為免疫球蛋白重鏈(V_H)及/或輕鏈(V_L)可變結構域之任何合適配置。因此,舉

例而言，V區結構域可為單體且為 V_H 或 V_L 結構域，其可如下文所述以至少等於 1×10^{-7} M或更小之親合力獨立結合人類殼硬蛋白。或者，V區結構域可為二聚體且含有 V_H - V_H 、 V_H - V_L 或 V_L - V_L 二聚體。V區二聚體包含可為非共價締合之至少一個 V_H 及至少一個 V_L 鏈(下文稱為 F_V)。若需要，該等鏈可直接(例如)經由兩個可變結構域之間之二硫鍵，或經由連接子(例如肽連接子)而共價偶合以形成單鏈 F_V (sc F_V)。

可變區結構域可為任何天然產生之可變結構域或其工程變體。工程變體意謂已使用重組DNA工程技術而產生之可變區結構域。該等工程變體包括例如藉由特異性抗體胺基酸序列之插入、缺失或改變而自特異性抗體可變區產生之變體。特定實例包括含有第一抗體之至少一個CDR及視情況之一或多個框架胺基酸之工程可變區結構域，及第二抗體之可變區結構域的剩餘物。

可變區結構域可在C-末端胺基酸處共價連接至少一個其他抗體結構域或其片段。因此，例如，可變區結構域中存在之 V_H 結構域可連接至免疫球蛋白CH1結構域，或其片段。類似地， V_L 結構域可連接至 C_K 結構域或其片段。以此方式，例如，抗體可為Fab片段，其中抗原結合結構域含有在其C-末端分別共價連接至CH1及 C_K 結構域之締合 V_H 及 V_L 結構域。CH1結構域可以另外之胺基酸而延伸，例如提供如在Fab'片段中所發現之鉸鏈區或部分鉸鏈區結構域，或提供另外之結構域，諸如抗體CH2及CH3結構域。

如本文所述，結合劑包含該等CDR之至少一者。例如，可將一或多個CDR併入已知抗體框架區(IgG1、IgG2等)，或結合至合適媒劑以提高其半衰期。合適媒劑包括(但不限於)Fc，聚乙二醇(PEG)、白蛋白、運鐵蛋白及其類似物。此項技術中已知該等及其他合適媒劑。該等經結合CDR肽可為單體、二聚體、四聚體或其他形式。在一實施例中，在結合劑之一或多個特定位置處，例如在胺基末端，鍵結一或多個水溶性聚合物。

在某些較佳實施例中，結合劑包含一或多種水溶性聚合物連接物，包括(但不限於)聚乙二醇、聚氧乙烯乙二醇或聚丙二醇。參見，例如，美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192及第4,179,337號。在某些實施例中，衍生結合劑包含以下各物之一或多者：單甲氧基-聚乙二醇、葡聚糖、纖維素或其他基於碳水化合物之聚合物、聚-(N-乙烯基吡咯酮)-聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如，甘油)及聚乙醇，以及該等聚合物之混合物。在某些實施例中，一或多種水溶性聚合物無規連接至一或多個側鏈上。在某些實施例中，PEG可用於改良結合劑(諸如抗體)之治療能力。例如，在美國專利第6,133,426號中討論某些該等方法，其為任何目的以引用的方式併入本文。

應瞭解，本發明之結合劑可具有至少一個胺基酸取代，其限制條件為該結合劑保持結合特異性。因此，在本發明



之範疇中涵蓋對於結合劑結構之修飾。該等修飾可包括保守性或非保守性胺基酸取代，其並不破壞結合劑之殼硬蛋白結合能力。保守性胺基酸取代可涵蓋非天然產生之胺基酸殘基，其一般藉由化學肽合成而非於生物系統中合成而併入。該等取代包括肽模擬物及胺基酸部分之其他逆向或反向形式。保守性胺基酸取代亦可包括以標準殘基取代天然胺基酸殘基，以使得對於彼位置處胺基酸殘基之極性或電荷具有較小影響或無影響。

非保守性取代可包括以一類胺基酸或胺基酸模擬物之一員交換另一類具有不同物理特性(例如，尺寸、極性、疏水性、電荷)之一員。該等經取代之殘基可引入至與非人類抗體同源之人類抗體區域中，或引入至分子非同源區域中。

此外，熟習此項技術者可產生在每一所要胺基酸殘基處均含有單一胺基酸取代之測試變異體。隨後可使用熟習此項技術者已知之活性分析來篩檢該等變異體。該等變異體可用於收集關於合適變異體之資訊。例如，若發現對於特定胺基酸殘基之改變導致受損、不良降低或不當之活性，則可避免具有此改變之變異體。換言之，基於自該等常規實驗所收集之資訊，熟習此項技術者可易於判定在應單獨或與其他突變組合避免進一步取代處之胺基酸。

熟習此項技術者將可使用熟知技術判定如本文所述多肽之合適變異體。在某些實施例中，熟習此項技術者可藉由定靶認為對於活性不具重要性之區域來識別可改變而不破



壞活性之合適分子區域。在某些實施例中，可識別保留於類似多肽中之分子殘基及部分。在某些實施例中，甚至對於生物活性或對於結構可具有重要性之區域可經受保守性胺基酸取代而不破壞生物活性或對多肽結構無不利影響。

另外，熟習此項技術者可回顧關於識別在類似多肽中對於活性或結構具有重要性之殘基的結構-功能研究。鑒於此比較，可預測蛋白中對應於在類似蛋白中對於活性或結構具有重要性之胺基酸殘基的胺基酸殘基之重要性。熟習此項技術者可為該等經預測具有重要性之胺基酸殘基選擇化學上類似之胺基酸取代。

熟習此項技術者亦可分析類似多肽中之三維結構及關於該結構之胺基酸序列。鑒於此資訊，熟習此項技術者可預測抗體關於其三維結構之胺基酸殘基比對。在某些實施例中，熟習此項技術者可選擇不對預測位於蛋白表面之胺基酸殘基進行根本改變，因為該等殘基可涉及與其他分子之重要交互作用。

諸多科學出版物已致力於預測二級結構。參見Moult J., Curr. Op. in Biotech., 7(4):422-427 (1996), Chou等人, Biochemistry, 13(2):222-245 (1974); Chou等人, Biochemistry, 113(2):211-222 (1974); Chou等人, Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 47:45-148 (1978); Chou等人, Ann. Rev. Biochem., 47:251-276及Chou等人, Biophys. J., 26:367-384 (1979)。此外，電腦程式目前可用於輔助預測二級結構。一種預測二級結構之方法係基於同



源模建。例如，具有大於30%之序列一致性，或大於40%之相似性之兩種多肽或蛋白常具有相似之結構拓撲。蛋白結構資料庫(PDB)近期之增長已提供對於二級結構增強之可預測性，包括多肽或蛋白結構中可能之折疊數目。參見Holm等人，Nucl. Acid. Res., 27(1):244-247 (1999)。已表明(Brenner等人，Curr. Op. Struct. Biol., 7(3):369-376 (1997))，在給定多肽或蛋白中具有有限數目之折疊，且一旦已解決結構之關鍵數目，則結構預測將顯著變得更為準確。

預測二級結構之額外方法包括"串線"(Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3):377-87 (1997)；Sippl等人，Structure, 4(1):15-19 (1996))、"序表分析"(Bowie等人，Science, 253:164-170 (1991)；Gribskov等人，Meth. Enzym., 183:146-159 (1990)；Gribskov等人，Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13):4355-4358 (1987))及"進化鏈接"(參見Holm，上文(1999)及Brenner，上文(1997))。

在某些實施例中，結合劑之變異體包括糖基化變異體，其中與親本多肽之胺基酸序列相比，糖基化位點之數目及/或類型已改變。在某些實施例中，變異體包含與原生蛋白相比較多或較少數目之N-連接糖基化位點。N-連接糖基化位點之特徵在於序列：Asn-X-Ser或Asn-X-Thr，其中指定為X之胺基酸殘基可為除脯胺酸之外之任何胺基酸殘基。產生此序列之胺基酸殘基取代為N-連接之碳水化合物鏈之加成提供潛在新穎位點。或者，消除此序列之取代將



移除現存之N-連接之碳水化合物鏈。亦提供N-連接之碳水化合物鏈之重排，其中消除一或多個N-連接之糖基化位點(一般為彼等天然產生之位點)且產生一或多個新穎N-連接位點。額外之較佳抗體變異體包括半胱胺酸變異體，其中與親本胺基酸序列相比，除去一或多個半胱胺酸殘基或取代為另一胺基酸(例如，絲胺酸)。當抗體必須再折疊為生物活性構形時，諸如在分離不溶性包涵體之後，可使用半胱胺酸變異體。半胱胺酸變異體通常具有與原生蛋白相比較少之半胱胺酸殘基，且一般具有均等數目以最小化由不成對半胱胺酸而導致之交互作用。

在需要該等取代時，可由熟習此項技術者判定所要之胺基酸取代(無論為保守性或非保守性)。在某些實施例中，胺基酸取代可用於識別對於殼硬蛋白之重要抗體殘基，或用於增加或減少抗體與本文所述殼硬蛋白之親合力。

根據某些實施例，較佳胺基酸取代為以下之彼等取代：
(1)減小對蛋白水解作用之敏感性，(2)減小對氧化作用之敏感性，(3)改變用於形成蛋白複合體之結合親合力，(4)改變結合親合力，及/或(5)賦予或修飾該等多肽之其他物理化學或功能特性。根據某些實施例，可在天然產生之序列中(在某些實施例中，在形成份子間接觸之結構域以外的多肽部分中)進行單一或多次胺基酸取代(在某些實施例中為保守性胺基酸取代)。在某些實施例中，保守性胺基酸取代一般可大體上不改變親本序列之結構特徵(例如，置換胺基酸不應傾向於破壞親本序列中產生之螺旋，或不



干擾表徵該親本序列之其他類型二級結構)。此項技術所公認之多肽二級及三級結構之實例描述於以下文獻中：Proteins, Structures and Molecular Principles(Creighton編，W. H. Freeman and Company, New York (1984))、Introduction to Protein Structure(C. Branden及J. Tooze編，Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))及Thornton等人，Nature 354:105 (1991)，其各自以引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，本發明之結合劑可與聚合物、脂質或其他部分化學鍵結。

該等結合劑可包含至少一種本文所述之CDR併入生物相容性框架結構中。在一實例中，該生物相容性框架結構包含足以形成構形穩定性結構支撐物，或框架，或支架之多肽或其部分，其可在局部表面區域中展示一或多個結合至抗原(例如，CDR、可變區等)之胺基酸序列。該等結構可為天然產生之多肽或多肽"折疊"(結構基元)，或相對於天然產生之多肽或折疊可具有一或多種修飾，諸如胺基酸之添加、去除或取代。該等支架可源於任何物種(或超過一個物種)之多肽，諸如人類、其他哺乳動物，其他脊椎動物、無脊椎動物、植物、細菌或病毒。

生物相容性框架結構一般係基於蛋白支架或骨架，而非免疫球蛋白結構域。例如，可使用彼等基於纖維結合蛋白、錨蛋白、脂質運載蛋白、新製癌菌素、細胞色素b、CP1 鋅指、PST1、捲曲螺旋、LACI-D1、Z結構域及



tendramisat結構域之生物相容性框架結構(參見例如，Nygren 及 Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469)。

在較佳實施例中，應瞭解，本發明之結合劑包括本文所述之人化抗體。可使用熟習此項技術者已知之技術來生產諸如本文所述之彼等人化抗體(Zhang, W.等人，*Molecular Immunology*. 42(12):1445-1451, 2005；Hwang W.等人，*Methods*. 36(1):35-42, 2005；Dall'Acqua WF.等人，*Methods* 36(1):43-60, 2005及Clark, M., *Immunology Today*. 21(8):397-402, 2000)。

此外，熟習此項技術者將意識到合適結合劑包括該等抗體之部分，諸如一或多個如本文特定揭示之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。至少一個CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3區域可具有至少一個胺基酸取代，其限制條件為結合劑保持非取代CDR之結合特異性。結合劑之非CDR部分可為非蛋白分子，其中該結合劑交叉阻斷本文所揭示之抗體與殼硬蛋白之結合，及/或中和殼硬蛋白。結合劑之非CDR部分可為非蛋白分子，其中在該結合劑在"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"中展示與至少一個抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24所展示之



類似之與人類殼硬蛋白肽之結合圖案，及/或中和殼硬蛋白。結合劑之非CDR部分可包含胺基酸，其中該結合劑為重組結合蛋白或合成肽，且該重組結合蛋白交叉阻斷本文所揭示之抗體與殼硬蛋白之結合，及/或中和殼硬蛋白。結合劑之非CDR部分可包含胺基酸，其中該結合劑為重組結合蛋白，且該重組結合蛋白在人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析(描述於下文)中展示與至少一種抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24所展示之類似之與人類殼硬蛋白肽之結合圖案，及/或中和殼硬蛋白。

當抗體包含如上文所述之一或多個CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3時，其可藉由自含有編碼該等序列之DNA之宿主細胞中表現而獲得。編碼每一CDR序列之DNA可基於CDR之胺基酸序列來判定且可使用適當之寡核苷酸合成技術、定點突變及聚合酶鏈反應(PCR)技術而與任何所需之抗體可變區框架及恆定區DNA序列一起合成。熟習此項技術者可自基因序列資料庫(諸如GenBank®)廣泛獲得編碼可變區框架及恆定區之DNA。根據Kabat編號系統(Kabat等人，1987於*Sequences of Proteins of Immunological Interest*中，U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA)，上述每一CDR一般均位於重鏈之31-35(CDR-H1)、50-65(CDR-H2)及95-



102(CDR-H3) 位置處及輕鏈之 24-34(CDR-L1)、50-56(CDR-L2)及 89-97(CDR-L3)位置處之可變區框架中。

一旦合成，可根據任何多種熟知之供使用任何數目之已知表現載體進行核酸切除、連接、轉型及轉染之程序來繁殖及表現編碼本發明之抗體或其片段之 DNA。因此，在某些實施例中，較佳在原核宿主中表現抗體片段，諸如大腸桿菌 (*Escherichia coli*) (參見例如 Pluckthun 等人，1989 *Methods Enzymol.* 178:497-515) 中。在某些其他實施例中，較佳可在真核宿主細胞中表現抗體或其片段，包括酵母 (例如，釀酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)、裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) 及甲醇酵母 (*Pichia pastoris*))、動物細胞 (包括哺乳動物細胞) 或植物細胞。合適動物細胞之實例包括 (但不限於) 骨髓瘤 (諸如小鼠 NSO 株)、COS、CHO 或融合瘤細胞。植物細胞之實例包括煙草、玉米、大豆及稻米細胞。

可製備一或多種含有編碼抗體可變區及 / 或恆定區之 DNA 的可複製表現載體且其用於轉型適當細胞株，例如，非生產骨髓瘤細胞株 (諸如小鼠 NSO 株) 或細菌 (諸如大腸桿菌 (*E. coli*))，其中將發生抗體之產生。為獲得有效轉錄及轉譯，各載體中之 DNA 序列應包括適當之調節序列，尤其為操作性連接至可變結構域序列之啟動子及前導序列。通常熟知且常規使用以此方式產生抗體之特定方法。例如，由 Maniatis 等人描述了基本之分子生物學程序 (*Molecular Cloning, A Laboratory Manual*，第 2 版，Cold Spring



Harbor Laboratory, New York, 1989 ; 亦參見 Maniatis 等人 , 第 3 版 , Cold Spring Harbor Laboratory, New York, (2001)) 。 可如 Sanger 等人 (PNAS 74:5463, (1977)) 及 Amersham International plc 測序手冊中所述來進行 DNA 測序 , 且可根據此項技術中已知之方法來進行定點突變 (Kramer 等人 , *Nucleic Acids Res.* 12:9441, (1984) ; Kunkel Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-92 (1985) ; Kunkel 等人 , *Methods in Enzymol.* 154:367-82 (1987) ; Anglian Biotechnology Ltd 手冊) 。 此外 , 諸多出版物描述適用於藉由操控 DNA 、 產生表現載體及轉型並培養適當細胞來製備抗體之技術 (Mountain A 及 Adair, J R 於 *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 中 (Tombs, M P 編 , 10 , 第 1 章 , 1992, Intercept, Andover, UK) ; "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F.M. Ausubel 編 , Wiley Interscience, New York) 。

當需要改良根據本發明之含有一或多個上述 CDR 之抗體的親合力時 , 此可藉由多種親合力成熟實驗程序而獲得 , 包括保留 CDR (Yang 等人 , *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995) 、 鏈改組 (Marks 等人 , *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992) 、 使用大腸桿菌之突變菌株 (Low 等人 , *J. Mol. Biol.*, 250, 350-368, 1996) 、 DNA 改組 (Patten 等人 , *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997) 、 噬菌體呈現 (Thompson 等人 , *J. Mol. Biol.*, 256, 7-88, 1996) 及有性 PCR (Cramer 等人 , *Nature*, 391, 288-291, 1998) 。 Vaughan 等人 (*Nature*



Biotechnology, 16, 535-539, 1998)討論了所有該等親合力成熟之方法。

根據本發明之其他抗體可藉由如本文所述及此項技術中已知之習知免疫及細胞融合程序而獲得。可使用多種已知技術來產生本發明之單株抗體。一般而言，結合至特異性抗原之單株抗體可藉由熟習此項技術者已知之方法而獲得(參見，例如 Kohler 等人，*Nature* 256:495, 1975；Coligan 等人編，*Current Protocols in Immunology*, 1:2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991)；美國專利第 RE 32,011 號、第 4,902,614 號、第 4,543,439 號及第 4,411,993 號；*Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, Kennett、McKearn 及 Bechtol 編 (1980)；及 *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow 及 Lane 編，Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988)；Picksley 等人，於 *DNA Cloning 2: Expression Systems* 中之 "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*"，第 2 版，Glover 等人編，第 93 頁 (Oxford University Press 1995))。可使用任何合適之標準技術，諸如蛋白水解消化，或視情況藉由在溫和還原二硫鍵及烷基化之後蛋白水解消化(例如，使用木瓜蛋白酶或胃蛋白酶)而自其衍生抗體片段。或者，如本文所述，該等片段亦可藉由重組基因工程技術而產生。

如此項技術中已知，可根據此項技術中已知及本文所述之方法，以包含 SEQ ID NO: 1 之人類殼硬蛋白或其片段



之免疫原對動物，例如，大鼠、倉鼠、兔，或較佳為小鼠(包括例如轉殖基因或基因剔除小鼠)注射而獲得單株抗體。在初始注射之後及/或追加注射之後，可藉由使用此項技術中已知及本文所述之若干種免疫偵測方法之任一種獲得血清樣本且偵測結合至人類殼硬蛋白或肽之抗體的存在來監控特異性抗體產生之存在。自產生所要抗體之動物移除淋巴樣細胞(來自脾或淋巴結之最常見細胞)以獲得B-淋巴細胞。隨後使B-淋巴細胞與藥物敏化骨髓瘤細胞融合搭配物融合，較佳為免疫動物同源且視情況具有其他所需特性之骨髓瘤細胞融合搭配物(例如，不可表現內源Ig基因產物，例如P3X63-Ag 8.653(ATCC No. CRL 1580)、NSO、SP20)，以產生融合瘤，其為永生真核細胞株。可將淋巴(例如，脾)細胞與骨髓瘤細胞與膜融合促進劑，諸如聚乙二醇或非離子型清潔劑，組合數分鐘，且隨後以低密度塗於支撐融合瘤細胞生長而不支撐未融合之骨髓瘤細胞生長之選擇性培養基上。較佳選擇培養基為HAT(次黃嘌呤、胺基喋呤、胸苷)。足夠時間之後，通常約一至兩週，觀察到細胞集落。分離單一集落，且可使用此項技術已知及本文所述之多種免疫分析之任一種來測試細胞所產生之抗體與人類殼硬蛋白之結合活性。選殖融合瘤(例如，藉由有限之稀釋選殖或藉由軟瓊脂斑點分離)且選擇並培養產生對殼硬蛋白具特異性之抗體的陽性純系。可將來自融合瘤培養基之單株抗體自融合瘤培養基之上清層分離。用於產生鼠系單株抗體之另一方法為將融合瘤細胞注射入同源小



鼠之腹膜腔，例如，經處理之小鼠(例如，經降植烷引發)，以促進形成含有單株抗體之腹水。可藉由多種發展成熟之技術來分離及純化單株抗體。該等分離技術包括以蛋白-A瓊脂糖之親合性層析、尺寸排阻層析及離子交換層析(參見，例如第2.7.1-2.7.12頁及第2.9.1-2.9.3頁之Coligan；Baines等人，於*Methods in Molecular Biology*，第10卷，第79-104頁之"Purification of Immunoglobulin G (IgG),"(The Humana Press, Inc. 1992))。可使用基於抗體之特定特性(例如，重鏈或輕鏈同型，結合特異性，等)選擇之適當配位體，藉由親合性層析法來純化單株抗體。固定於固體支撐物上之合適配位體之實例包括蛋白A、蛋白G、抗恆定區(輕鏈或重鏈)抗體、抗獨特型抗體及TGF- β 結合蛋白，或其片段或變異體。

本發明之抗體亦可為人類單株抗體。可藉由熟習此項技術者所熟悉之任何多種技術來產生人類單株抗體。該等方法包括(但不限於)人類周邊血液細胞(例如，含有B淋巴細胞)之伊波病毒(Epstein Barr Virus，EBV)轉型、人類B細胞之活體外免疫、來自載有插入之人類免疫球蛋白基因之經免疫轉殖基因小鼠之脾細胞的融合、自人類免疫球蛋白V區噬菌體庫分離，或此項技術中已知且基於本文揭示案之其他程序。例如，可自己經工程化以產生回應抗原攻擊之特異性人類抗體之轉殖基因小鼠來獲得人類單株抗體。用於自轉殖基因小鼠獲得人類抗體之方法描述於以下文獻中，例如Green等人，*Nature Genet.* 7:13, 1994；Lonberg

等人，*Nature* 368:856, 1994；Taylor等人，*Int. Immun.* 6:579, 1994；美國專利第5,877,397號；Bruggemann等人，1997 *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58；Jakobovits等人，1995 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764:525-35。在此技術中，將人類重鏈及輕鏈基因座元件引入至源於含有內源重鏈及輕鏈基因座之靶向破壞之胚胎幹細胞株的小鼠菌株中(亦參見Bruggemann等人，*Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58 (1997))。例如，人類免疫球蛋白轉基因可為微小基因構造，或為酵母人工染色體上之轉基因座，其在小鼠淋巴組織中經受B細胞特異性DNA重排及超突變。人類單株抗體可藉由免疫轉殖基因小鼠而獲得，隨後可產生對殼硬蛋白具有特異性之人類抗體。根據本文所述之方法，經免疫轉殖基因小鼠之淋巴樣細胞可用於產生分泌人類抗體之融合瘤。亦可自經免疫動物之血液獲得含有人類抗體之多株血清。

另一種用於產生本發明之人類抗體之方法包括藉由EBV轉型來永生化人類周邊血液細胞。參見例如，美國專利第4,464,456號。此種產生特異性結合至殼硬蛋白之單株抗體的永生化B細胞株(或類淋巴母細胞株)可藉由如本文所提供之免疫偵測方法(例如ELISA)來識別，且隨後藉由標準選殖技術而分離。根據此項技術中已知之方法，可藉由將經轉型細胞株與鼠骨髓瘤融合以產生小鼠-人類雜交細胞株，來改良產生抗-殼硬蛋白抗體之類淋巴母細胞株的穩定性(參見例如，Glasky等人，*Hybridoma* 8:377-89



(1989))。又一種產生人類單株抗體之方法為活體外免疫，其包括以人類殼硬蛋白引發人類脾B細胞，繼而將經引發之B細胞與異種雜交融合搭配物融合。參見例如，Boerner等人，1991 *J. Immunol.* 147:86-95。

在某些實施例中，選擇產生抗-人類殼硬蛋白抗體之B細胞且根據此項技術中(WO 92/02551；美國專利第5,627,052號；Babcock等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7843-48 (1996))已知及本文所述之分子生物學技術，自B細胞選殖輕鏈及重鏈可變區。藉由選擇產生特異性結合至殼硬蛋白之抗體的細胞，可將經免疫動物之B細胞自脾、淋巴結或周邊血液樣本中分離。B細胞亦可自人類分離，例如，自周邊血液樣本分離。此項技術中熟知用於偵測產生具有所要特異性之抗體之單一B細胞的方法，例如，藉由斑點形成、螢光激活細胞分類、活體外刺激繼而偵測特異性抗體，及其類似方法。例如，選擇產生特異性抗體之B細胞的方法包括在含有人類殼硬蛋白之軟瓊脂中製備B細胞之單一細胞懸浮液。B細胞所產生之特異性抗體與抗原之結合導致形成複合物，其可為可見之免疫沉澱物。在選擇產生所要抗體之B細胞之後，可根據此項技術中已知及本文所述之方法，藉由分離及擴增DNA或mRNA來選殖特異性抗體基因。

額外之用於獲得本發明之抗體之方法為藉由噬菌體呈現。參見，例如，Winter等人，1994 *Annu. Rev. Immunol.* 12:433-55；Burton等人，1994 *Adv. Immunol.* 57:191-280。



可在噬菌體載體中產生人類或鼠免疫球蛋白可變區基因組合庫，該等噬菌體載體可經篩檢以選擇特異性結合至TGF- β 結合蛋白或其變異體或片段之Ig片段(Fab、Fv、sFv或其多聚體)。參見，例如美國專利第5,223,409號；Huse等人，1989 *Science* 246:1275-81；Sastry等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:5728-32 (1989)；Alting-Mees等人，*Strategies in Molecular Biology* 3:1-9 (1990)；Kang等人，1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:4363-66；Hoogenboom等人，1992 *J. Molec. Biol.* 227:381-388；Schlebusch等人，1997 *Hybridoma* 16:47-52及其中引用之文獻。例如，可將含有複數個編碼Ig可變區片段之聚核苷酸序列之庫插入具有編碼噬菌體外殼蛋白之序列之框架中之絲狀噬菌體基因組中，諸如M13或其變異體。融合蛋白可為外殼蛋白與輕鏈可變區結構域及/或與重鏈可變區結構域之融合。根據某些實施例，亦可在噬菌體顆粒上呈現免疫球蛋白Fab片段(參見，例如美國專利第5,698,426號)。

亦可在 λ 噬菌體中製備重鏈及輕鏈免疫球蛋白cDNA表現庫，例如使用 λ 免疫ZapTM(H)及 λ 免疫ZapTM(L)載體(Stratagene, La Jolla, California)。簡言之，自B細胞群分離mRNA，且用於在 λ 免疫Zap(H)及 λ 免疫Zap(L)載體中產生重鏈及輕鏈免疫球蛋白cDNA表現庫。該等載體可經個別篩檢或共表現以形成Fab片段或抗體(參見Huse等人，上文；亦參見Sastry等人，上文)。其後，可將陽性斑點轉化為允許高水平表現來自大腸桿菌之單株抗體片段的非溶解



性質體。

在一實施例中，在融合瘤中使用核苷酸引子擴增表現感興趣單株抗體之基因可變區。該等引子可藉由熟習此項技術者來合成，或可購自市售來源。(參見，例如 Stratagene(La Jolla, California)，其出售用於小鼠及人類可變區之引子，其中包括用於 V_{Ha} 、 V_{Hb} 、 V_{Hc} 、 V_{Hd} 、 C_{H1} 、 V_L 及 C_L 區之引子。)該等引子可用於擴增重鏈或輕鏈可變區，其隨後可分別插入諸如免疫 ZAPTMH 或免疫 ZAPTML(Stratagene)之載體中。隨後可將該等載體引入大腸桿菌、酵母或基於哺乳動物之系統中以供表現。可使用該等方法來產生大量含有 V_H 及 V_L 結構域之融合的單鏈蛋白(參見 Bird 等人，*Science* 242:423-426, 1988)。

一旦已使用任何上述免疫及其他技術獲得產生根據本發明之抗體的細胞，則可根據本文所述之標準方法自其分離且擴增 DNA 或 mRNA 來選殖特異性抗體基因。可如先前所述對自其產生之抗體進行測序且操控所識別之 CDR 及編碼該等 CDR 之 DNA，以產生根據本發明之其他抗體。

結合劑較佳特異性結合至殼硬蛋白。如同所有結合劑及結合分析，熟習此項技術者意識到，結合劑不應可偵測結合至其以供治療有效且合適之各種部分的列表將詳盡且不合實際。因此，對於本文所揭示之結合劑，術語"特異性結合"係指結合劑以與其結合至無關對照蛋白之親合力相比較大之親和力結合至殼硬蛋白(較佳為人類殼硬蛋白)的能力。對照蛋白較佳為雞蛋白溶菌酶。結合劑較佳以大於



對照蛋白之親合力至少 50、100、250、500、1000 或 10,000 倍之親合力結合至殼硬蛋白。對於人類殼硬蛋白而言，結合劑可具有小於或等於 1×10^{-7} M、小於或等於 1×10^{-8} M、小於或等於 1×10^{-9} M、小於或等於 1×10^{-10} M、小於或等於 1×10^{-11} M 或小於或等於 1×10^{-12} M 之結合親合力。

可藉由親合力 ELISA 分析來測定親合力。在某些實施例中，可藉由 BIAcore 分析來測定親合力。在某些實施例中，可藉由動力學方法來測定親合力。在某些實施例中，可藉由平衡/溶液方法來測定親合力。該等方法在本文中進一步詳述或為此項技術所已知。

本發明之殼硬蛋白結合劑較佳在本文所述之基於細胞之分析中及/或在本文所述之活體內分析中調節殼硬蛋白功能，及/或結合至本文所述之一或多種抗原決定基，及/或交叉阻斷本申請案中所述抗體之一的結合，及/或由本申請案所述抗體之一而交叉阻斷其與殼硬蛋白之結合。因此，可使用本文所述之分析來識別該等結合劑。

在某些實施例中，藉由首先識別抗體而產生結合劑，該等抗體結合至本文所提供之一或多種抗原決定基，及/或在本文所述之基於細胞及/或活體內分析中中和，及/或交叉阻斷本申請案中所述之抗體，及/或由本申請案中所述抗體之一而交叉阻斷其與殼硬蛋白之結合。隨後將來自該等抗體之 CDR 區用於插入適當生物相容性框架中，以產生殼硬蛋白結合劑。結合劑之非-CDR 部分可包含胺基酸，或可為非蛋白分子。本文所述之分析允許表徵結合劑。本



201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
 401 FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK (SEQ ID
 NO:11)

編碼成熟形式(移除訊號肽)Ab-D HC之核酸序列為：

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTGGTGACGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATA TCTTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCCT GACCACTACA
 101 TGAGCTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAC
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGATGAT
 301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TTAAGTGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT
 351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCCTGGAT
 401 CTGCTGCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTCAAGGGC
 451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG
 501 CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA GTCTGACCTC TAACTCTGA
 551 GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT GGCCCAGCGA GACCGTCACC
 601 TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC AAGGTGGACA AGAAAATTGT
 651 GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAAT ATGTACAGTC CCAGAAGTAT
 701 CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA AGGATGTGCT CACCATTACT
 751 CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC
 801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC
 851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT
 901 GAACTTCCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG
 951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA
 1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG TGTACACCAT TCCACCTCCC
 1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA
 1101 CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG
 1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC
 1201 TTCATCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA
 1251 TACTTTTACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG
 1301 AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT GA (SEQ ID NO:12)

包括訊號肽之Ab-D HC之胺基酸序列為：

1 MRCRWIFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL VTPGASVKIS CKASGYTFTD
 51 HYMSWVKQSH GKSLEWIGDI NPYSGETTYN QKFKGTATLT VDKSSSIAYM
 101 EIRGLTSEDS AVYYCARDYD DASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA
 151 PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY FPEPVTVTNW SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY
 201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP



251 EVSSVFIFPP KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH
 301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS PAFPAPIEKT
 351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG
 401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLVNQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH
 451 HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:13)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-D HC之核酸序列為：

1 ATGAGATGCA GGTGGATCTT TCTCTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTG GTGACGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATATCT TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 CACTACATGA GCTGGGTGAA GCAGAGTCAT GGAAAAAGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCCTATT CTGGTGAAAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCACGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGTAT AGCCTACATG
 301 GAGATCCGCG GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 AGATGATTAC GACGCCTCTC CGTTTGCTTA CTGGGGCCAA GGGACTCTGG
 401 TCACTGTCTC TGCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC
 451 CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT
 501 CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC
 551 TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC
 601 ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC
 651 CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA
 701 AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTTGTAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA
 751 GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC
 801 CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG
 851 ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC
 901 ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC
 951 AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT
 1001 TCAAATGCAG GGTCAACAGT CCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC
 1051 ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC
 1101 ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA
 1151 TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG
 1201 CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG
 1251 CTCTTACTTC ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG
 1301 CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC
 1351 CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAATGA (SEQ ID NO:14)

Ab-D重鏈可變區中之CDR(互補判定區)序列如下：

CDR-H1: DHYMS (SEQ ID NO:39)

CDR-H2: DINPYSGETTYNQKFKG (SEQ ID NO:40)

CDR-H3: DDYDASPFAY (SEQ ID NO:41)



151 ATTAATCCTT TCAACGGTGG TACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAC ATGCAGCTCA
 251 ACAGCCTGAC ATCTGACGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATCCCAT
 301 TATTACTTCG ATGGTAGAGT CCCTTGGGAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
 351 AGGAACCTCA GTCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGGAAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
 (SEQ ID NO:20)

包括訊號肽之 Ab-C HC之胺基酸序列為：

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGTSVKMS CKASGYTFTD
 51 CYMNWVKQSH GKSLEWIGDI NPFNGGTTYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 QLNSLTSDDS AVYYCARSHY YFDGRVPWDA MDYWGQGTSV TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-C HC之核酸序列為：



1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAACTCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGAATTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAAGAGCC TTGAATGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGACGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCCCATAT TACTTCGATG GTAGAGTCCC TTGGGATGCT ATGGACTACT
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAAGTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
 1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:22)

Ab-C重鏈可變區中之CDR(互補判定區)序列如下：

CDR-H1: DCYMN (SEQ ID NO:45)

CDR-H2: DINPFNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO:46)

CDR-H3: SHYYFDGRVPWDAMDY (SEQ ID NO:47)

Ab-C之輕鏈可變區CDR序列為：

CDR-L1: KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:48)

CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO:49)

CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:50)



601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT
 651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA
 701 AGGATGTGCT CACCATTACT CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTTGTGGTA
 751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA
 801 TGTGGAGGTG CACACAGCTC AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA
 851 GCACTTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC
 901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC
 951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG
 1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT
 1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG
 1101 GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA
 1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG
 1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG
 1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCCTCT CCTGGTAAAT
 1301 GA (SEQ ID NO:28)

包括訊號肽之 Ab-A HC之胺基酸序列為：

1 METGLRWLL VAVLKGVHCQ SLEESGGRLV TPGTPLTLTC TASGFSLSY
 51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGRRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS
 101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQNSM
 151 VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS
 201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
 251 KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ
 301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA
 351 PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ
 401 PIMNTNGSYF VYSKLVNQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP
 451 GK (SEQ ID NO:29)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-A HC之核酸序列：

1 ATGGAGACTG GGCTGCGCTG GCTTCTCCTG GTCGCTGTGC TCAAAGGTGT
 51 CCACTGTCAG TCGCTGGAGG AGTCCGGGGG TCGCCTGGTC ACGCCTGGGA
 101 CACCCCTGAC ACTCACCTGC ACAGCCTCTG GATTCTCCCT CAGTAGTTAT
 151 TGGATGAACT GGGTCCGCCA GGCTCCAGGG GAGGGGCTGG AATGGATCGG
 201 AACCATTGAT TCTGGTGGTA GGACGGACTA CGCGAGCTGG GCAAAGGCC
 251 GATTCACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCACT
 301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTT TGTGCCAGAA ATTGGAACCT
 351 GTGGGGCCAA GGCACCCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGGCC
 401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG
 451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT
 501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCCAGCTG
 551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC
 601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG



651 CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTGAAGC
 701 CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA
 751 AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT
 801 TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG
 851 TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG
 901 TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA
 951 CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG GGTCAACAGT GCAGCTTTCC
 1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT
 1051 CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA
 1101 AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG
 1151 TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG
 1201 CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC GTCTACAGCA AGCTCAATGT
 1251 GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC
 1301 ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT
 1351 GGTAAATGA (SEQ ID NO:30)

Ab-A重鏈可變區中之CDR(互補判定區)序列如下：

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO:51)

CDR-H2: TIDSGGRTDYASWAKG (SEQ ID NO:52)

CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO:53)

Ab-A之輕鏈可變區CDR序列為：

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO:54)

CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO:55)

CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO:56)

Ab-A經人化，且稱為抗體1(本文亦稱為Ab-1)，其具有
 以下序列：

包括訊號肽編碼序列之Ab-1 LC可變區之核酸序列為：

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT
 GCCACATTTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC
 GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTGG
 CGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTCC
 GATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGTACTGACTTT



201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCCTCAAGA
 251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA
 301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
 351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTGA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA

(SEQ ID NO:36)

包括訊號肽之 Ab-B HC之胺基酸序列：

1 MGRLTSSFLL LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLST CSFSGFSLST
 51 SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
 101 LKIANVDTAD TATYYCARIE DFDYDEEYYA MDYWGQGTSV IVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV



301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISK T KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:37)

包括訊號肽編碼序列之Ab-B HC之核酸序列：

1 ATGGGCAGGC TTA CTTCTTC ATTCCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
 51 CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
 101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCTTTCT CTGGGTTTTC ACTGAGCACT
 151 TCTGGTATGG GTGTAGGCTG GATTCGTCAC CCATCAGGGA AGAATCTGGA
 201 GTGGCTGGCA CACATTTGGT GGGATGATGT CAAGCGCTAT AACCCAGTCC
 251 TGAAGAGCCG ACTGACTATC TCCAAGGATA CCTCCAACAG CCAGGTATTC
 301 CTCAAGATCG CCAATGTGGA CACTGCAGAT ACTGCCACAT ACTACTGTGC
 351 TCGAATAGAG GACTTTGATT ACGACGAGGA GTATTATGCT ATGGACTACT
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ATCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAAGTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTA CTTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCGT CTACAGCAAG CTCAATGTGC



1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)

Ab-B重鏈可變區中之CDR(互補判定區)序列如下：

CDR-H1: TSGMGVG (SEQ ID NO:57)

CDR-H2: HIWWDDVKRYNPVLKS (SEQ ID NO:58)

CDR-H3: EDFDYDEEYYAMDY (SEQ ID NO:59)

Ab-B之輕鏈可變區CDR序列為：

CDR-L1: SASSSVSFVD (SEQ ID NO:60)

CDR-L2: RTSNLGF (SEQ ID NO:61)

CDR-L3: QQRSTYPPT (SEQ ID NO:62)

本文所揭示之抗體結合至對於蛋白之活體內活性具有重要性之人類殼硬蛋白區域。例如，抗體結合至殼硬蛋白可與藉由活體內使用諸如實例5及9(小鼠)及實例12(猴)中所述之抗體而達成之骨礦物質密度增加相關聯。骨形成、骨礦物質含量、骨質、骨品質及骨強度中至少一者之增加亦可藉由活體內使用諸如實例5及9(小鼠)及實例12(猴)中所述之抗體而達成。由於抗體與殼硬蛋白之結合主要由其CDR序列來判定，可利用在適當框架中之所有或某些所揭示之CDR序列來產生用於實踐本發明之抗體，其中該抗體保持特異性結合至殼硬蛋白之能力，且可預期達成，例如，骨礦物質密度之增加。該等抗體用於治療由低骨形成、低骨礦物質密度、低骨礦物質含量、低骨質、低骨品質及低骨強度之至少一者所導致、與其相關聯或導致其之人類或動物病症。熟習此項技術者已知用於構建及表現包

含本發明之CDR之抗體及其片段的方法。

因此，在一實施例中，本發明係關於一種經分離抗體(包括Ab-A)或其抗原結合片段，其特異性結合至殼硬蛋白且其中重鏈之可變結構域包含至少一個具有CDR-H1之SEQ ID NO：51、CDR-H2之SEQ ID NO：52及CDR-H3之SEQ ID NO：53中給定序列之CDR。抗體或其抗原結合片段可包含重鏈可變結構域，其中CDR由CDR-H1之SEQ ID NO：51、CDR-H2之SEQ ID NO：52及CDR-H3之SEQ ID NO：53之至少一種肽組成。

當本發明之抗體中存在輕鏈時，該輕鏈可為任何合適之互補鏈且尤其可選自其中可變結構域包含至少一個具有CDR-L1之SEQ ID NO：54、CDR-L2之SEQ ID NO：55及CDR-L3之SEQ ID NO：56中給定序列之CDR的輕鏈。抗體或其抗原結合片段可包含輕鏈可變結構域，其中CDR由CDR-L1之SEQ ID NO：54、CDR-L2之SEQ ID NO：55及CDR-L3之SEQ ID NO：56之至少一種肽組成。

本發明進一步係關於一種經分離抗體(包括Ab-B)或其抗原結合片段，其特異性結合至殼硬蛋白且其中重鏈可變結構域包含至少一個具有CDR-H1之SEQ ID NO：57、CDR-H2之SEQ ID NO：58及CDR-H3之SEQ ID NO：59中給定序列之CDR。抗體或其抗原結合片段可包含重鏈可變結構域，其中CDR由CDR-H1之SEQ ID NO：57、CDR-H2之SEQ ID NO：58及CDR-H3之SEQ ID NO：59之至少一種肽組成。



當本發明之抗體中存在輕鏈時，該輕鏈可為任何合適之互補鏈且尤其可選自其中可變結構域包含至少一個具有 CDR-L1 之 SEQ ID NO：60、CDR-L2 之 SEQ ID NO：61 及 CDR-L3 之 SEQ ID NO：62 中給定序列之 CDR 的輕鏈。抗體或其抗原結合片段可包含輕鏈可變結構域，其中 CDR 由 CDR-L1 之 SEQ ID NO：60、CDR-L2 之 SEQ ID NO：61 及 CDR-L3 之 SEQ ID NO：62 之至少一種肽組成。

本發明更進一步係關於一種經分離抗體(包括 Ab-C)或其抗原結合片段，其特異性結合至殼硬蛋白且其中重鏈可變結構域包含至少一個具有 CDR-H1 之 SEQ ID NO：45、CDR-H2 之 SEQ ID NO：46 及 CDR-H3 之 SEQ ID NO：47 中給定序列之 CDR。抗體或其抗原結合片段可包含重鏈可變結構域，其中 CDR 由 CDR-H1 之 SEQ ID NO：45、CDR-H2 之 SEQ ID NO：46 及 CDR-H3 之 SEQ ID NO：47 之至少一種肽組成。

當本發明抗體中存在輕鏈時，該輕鏈可為任何合適之互補鏈且尤其可選自其中可變結構域包含至少一個具有 CDR-L1 之 SEQ ID NO：48、CDR-L2 之 SEQ ID NO：49 及 CDR-L3 之 SEQ ID NO：50 中給定序列之 CDR 的輕鏈。抗體或其抗原結合片段可包含輕鏈可變結構域，其中 CDR 由 CDR-L1 之 SEQ ID NO：48、CDR-L2 之 SEQ ID NO：49 及 CDR-L3 之 SEQ ID NO：50 之至少一種肽組成。

本發明亦係關於一種經分離抗體(包括 Ab-D)或其抗原結合片段，其可特異性結合至殼硬蛋白且其中重鏈可變結構



1 CAAATTGTTC TCTCCCAGTC TCCAGCAATC CTGTCTACAT CTCCAGGGGA
 51 GAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTATAT TACATGCACT
 101 GGTACCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCTGGAT TTATGCCACA
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
 201 GACCTCTTAC TCTCTCACA TCACCAGAGT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
 251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
 301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID NO:118)

包括訊號肽之 Ab-2 LC 之胺基酸序列：

1 MDFQVQIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS
 51 VYYMHWYQQK PGSSPKPWIY ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE
 101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSRQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:119)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-2 LC 之核酸序列：

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT
 51 CATTATGTCC AGGGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCAATCCTGT
 101 CTACATCTCC AGGGGAGAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
 151 GTATATTACA TGCAGTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
 551 GGACTGATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:120)

Ab-2 重鏈

成熟形式(移除訊號肽)Ab-2 HC 之胺基酸序列：



51 YFIHWVKQRP EQGLEWIGRL DPEDGESDYA PKFQDKAIMT ADTSSNTAYL
 101 QLRSLTSEDY AIYYCEREDY DGTYTFFPYW GQGLTVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:123)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-2 HC 之核酸序列：

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAG GTTCAGGTGC AGCAGTCTGG GCCAGAACTT GTGAAGCCAG
 101 GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC
 151 TACTTTATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC TGGAGTGGAT
 201 TGGAAGGCTT GATCCTGAGG ATGGTGAAAG TGATTATGCC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGC CATTATGACA GCAGACACAT CATCCAACAC AGCCTATCTT
 301 CAGCTCAGAA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ATTGTGAGAG
 351 AGAGGACTAC GATGGTACCT ACACCTTTTT TCCTTACTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTATCTTC CCCCCAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAAGTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTAAGTGGGA GTGGCAGTGG
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID
 NO:124)

Ab-3



701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
 (SEQ ID NO:130)

包括訊號肽之 Ab-3 HC 之胺基酸序列：

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGAEL VRPGALVKLS CTASDFNIKD
 51 FYLHWMRQRP EQGLDWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL
 101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:131)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-3 HC 之核酸序列：

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCTGAACCTT GTGAGGCCAG
 101 GGGCCTTAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGATGAG GCAGCGGCCT GAACAGGGCC TGGACTGGAT
 201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG
 301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC TACTGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA



301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHT EKS LSHSPGK (SEQ
 ID NO:137)

編碼成熟形式(移除訊號肽)Ab-4 HC之核酸序列：

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCAC TACTACAACA
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:138)

包括訊號肽之 Ab-4 HC之胺基酸序列：

1 MGWSWTF LFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQ NQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSED S AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAA Q TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD



301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:139)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-4 HC 之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CTG AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:140)



101 ELRSLRSDDT AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV
 151 FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ
 201 SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP
 251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV
 301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
 351 APIEKTISKI KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 401 EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-5 HC 之核酸序列：

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTA AAAAAACCAG
 101 GAGCAAGCGT TAAAGTTTCT TGTAAGCAA GCGGATATAC ATTTACAGAT
 151 TACAACATGC ATTGGGTAAG ACAAGCGCCA GGACAAGGAT TGAATGGAT
 201 GGGCGAAATT AACCCTAATA GTGGAGGAGC AGGCTACAAT CAAAAATTCA
 251 AAGGGAGAGT TACAATGACA ACAGACACAA GCACTTCAAC AGCATATATG
 301 GAACTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCAGC
 351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTTCGAT GTTTGGGGCC
 401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC
 451 TTCCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT
 501 GGGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCCGA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA
 551 ACTCAGGCGC TCTGACCAGC GGCGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTACAG
 601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA
 651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA
 701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCTGA GTGCCACCG
 751 TGCCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCTCT TCCCCCAA
 801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACGTGCCTGG
 851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA CTGGTACGTG
 901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTTGTG CACCAGGACT
 1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 1151 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG
 1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACACCTCC
 1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCCT CTACAGCAAG CTCACCGTGG
 1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
 1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

Ab-5 可變結構域：

Ab-5 輕鏈可變結構域胺基酸序列(無訊號序列)：



501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:154)

包括訊號肽之 Ab-6 HC之胺基酸序列：

1 MGWSWTFLEL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTPP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:155)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-6 HC之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT



351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:161)

編碼成熟形式(移除訊號肽)Ab-7 HC之核酸序列：

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA
 101 TGCACTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAATG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGCAGT TCAAAGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG GACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGTTGGTA ATTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA A (SEQ ID
 NO:162)

包括訊號肽之 Ab-7 HC之胺基酸序列：

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD



301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:163)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-7 HC之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAATGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGCAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGGAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GTTGGTAATT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TG TAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAA
 (SEQ ID NO:164)

Ab-8

抗體 8(本文亦稱為 Ab-8)LC及 HC之序列如下：

Ab-8輕鏈：

成熟形式(移除訊號肽)Ab-8 LC之胺基酸序列：



1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:170)

包括訊號肽之 Ab-8 HC 之胺基酸序列：

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNN GKTLDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:171)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-8 HC 之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGACTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGTCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC



201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGAAGTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGTGATGTGC ACACCTTCCC AGCTCTCCTG CAGTCTGGCC
 551 TCTACACCCT CAGCAGCTCA GTGACTGTAA CCACCTGGCC CAGCCAGACC
 601 ATCACCTGCA ATGTGGCCCA CCCGGCAAGC AGCACCAAAG TGGACAAGAA
 651 AATTGAGCCC AGAGGGTCCC CAACACATAA ACCCTGTCCT CCATGCCCAG
 701 CTCCTAACCT CTTGGGTGGA CCATCCGTCT TCATCTTCCC TCCAAAGATC
 751 AAGGATGTAC TCATGATCTC CCTGAGCCCC ATGGTCACGT GTGTGGTGGT
 801 GGATGTGAGC GAGGATGACC CAGATGTCCA TGTCAGCTGG TTCGTGAACA
 851 ACGTGGAAAGT ACACACAGCT CAGACACAAA CCCATAGAGA GGATTACAAC
 901 AGTACTATCC GGGTGGTCAG TGCCCTCCCC ATCCAGCACC AGGACTGGAT
 951 GAGTGGCAAG GAGTTCAAAT GCAAGGTCAA CAACAAAGCC CTCCCAGCGC
 1001 CCATCGAGAG AACCATCTCA AAACCCAAAG GGCCAGTAAG AGCTCCACAG
 1051 GTATATGTCT TGCCTCCACC AGAAGAAGAG ATGACTAAGA AACAGGTCAC
 1101 TCTGACCTGC ATGATCACAG ACTTCATGCC TGAAGACATT TACGTGGAGT
 1151 GGACCAACAA CGGGCAAACA GAGCTAAACT ACAAGAACAC TGAACCAGTC
 1201 CTGGACTCTG ATGGTTCTTA CTTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGGAAAA
 1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCAAGT GTCCACGAGG
 1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTAAA
 (SEQ ID NO:178)

包括訊號肽之 Ab-9 HC之胺基酸序列：

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGTSVKMS CKASGYTFD
 51 YNMHWVKQTQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCAKLG YDDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTAPSV
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ
 201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GSPTHKPCPP
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMI LSPM VTCVVVDVSE DDPDVHVSWF
 301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL
 351 PAPIERTISK PKGPVRAPQV YVLPPEEEM TTKQVTLTCM ITDFMPEDIY
 401 VEWTNNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV
 451 HEGLHNHHTT KSFSRTPGK (SEQ ID NO:179)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-9 HC之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAAGTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGAAGTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCAGTAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT



101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
 301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
 351 CTTCCCCTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
 NO:182)

包括訊號肽之 Ab-10 LC 的胺基酸序列：

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNIFY PKDINVWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:183)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-10 LC 之核酸序列：

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
 401 CTGTATCCAT CTTCCCCTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
 701 GTTAG (SEQ ID NO:184)

Ab-10 重鏈：



包括訊號肽之 Ab-10 HC 之胺基酸序列：

```

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQNN GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTPP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:187)

```

包括訊號肽編碼序列之 Ab-10 HC 之核酸序列：

```

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTG AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG

```


301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGA CTCTGGT
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAA AACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGA ACT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCC CAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:194)

包括訊號肽之 Ab-11 HC之胺基酸序列：

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGADL VQPGASVKVS CTASGFDIKD
 51 YYIHWMKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETEF A PKFPGKATFT TDTSSNTAYL
 101 QLRGLTSED T AIYYCGREDY DGTYT WFPYW GQGTLVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQ TQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-11 HC之核酸序列：

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAA GTTCAGCTGC AACAGTCTGG GGCAGACCTT GTGCAGCCAG
 101 GGGCCTCAGT CAAGGTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCGA CATTAAAGGAC
 151 TACTATATAC ACTGGATGAA ACAGAGGCCT GACCAGGGCC TGGAGTGGAT
 201 TGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
 251 CGGGCAAGGC CACTTTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA
 301 CAACTCAGAG GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ACTGTGGGAG

102

51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY YGNYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:203)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-12 HC之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTCGGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGTTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAGATT AATCCTAACA GTGGTGGTTC TGGTTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC TATGGTAACT ACGAGGACTG GTATTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCTGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:204)

Ab-13



751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAA (SEQ ID NO:210)

包括訊號肽之 Ab-13 HC之胺基酸序列：

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYND DTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM
 101 QLNSLTSEDS AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-13 HC之核酸序列：

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
 151 TACTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAGAGAGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCTTACA ACGATGATAC TACCTACAAC CACAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAACAC AGCCTACATG
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 AGAGACGGCC GTTATTACTA CGAATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA
 401 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTTCATCTT CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA



包括訊號肽之 Ab-14 HC之胺基酸序列：

```

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKP GASVKVS CKASGYTFTD
51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYND DTTYN HKFKGRVTIT RDT SASTAYM
101 ELSSLRSED TAVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTTVT VSS ASTKGPSVFP
151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNV D HKPS NTKVDK TVER KCCVEC PPCP
251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP
351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
401 ESNQGPENNY KTT PMLDS D GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)
    
```

包括訊號肽編碼序列之 Ab-14 HC之核酸序列：

```

1   ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51  CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTC AAGAAACCTG
101 GAGCAAGCGT AAAGGTTAGT TGCAAAGCAT CTGGATACAC ATTTACCGAC
151 TACTACATGA ATTGGGTACG ACAAGCCCCT GGACAAAGAC TTGAATGGAT
201 GGGAGACATT AACCTTATA ACGACGACAC TACATACAAT CATAAATTTA
251 AAGGAAGAGT TACAATTACA AGAGATACAT CCGCATCAAC CGCCTATATG
301 GAACTTTCCT CATTGAGATC TGAAGACACT GCTGTTTATT ACTGTGCAAG
351 AGAAACTGCC GTTATTACTA CTAACGCTAT GGATTACTGG GGTCAAGGAA
401 CCACTGTTAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCG TGGA ACTCAG
551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA
601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA
751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTG GTG
851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACC GTGTGCACCAG GACTGGCTGA
1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
1101 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
1151 TGACCTGCCT GGTC AAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACA ACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT
1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ
    
```



151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
 301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
 401 MLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
 451 (SEQ ID NO:394)

編碼成熟形式(移除訊號肽)Ab-15 HC之核酸序列：

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG
 351 TGGCACCTTG GTCACCGTCT CTAGTGCCTC CACCAAGGGC CCATCGGTCT
 401 TCCCCCTGGC GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG
 451 GGCTGCCTGG TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA
 501 CTCAGGCGCT CTGACCAGCG GCGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTACAGT
 551 CCTCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAAC
 601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC
 651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCCACCGT
 701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCCTCTT CCCCCAAAA
 751 CCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCTGAGGTCA CGTGCGTGGT
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTTCAAC TGGTACGTGG
 851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCCAG
 1001 CCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA
 1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT
 1101 CAGCCTGACC TGCCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCCAGCGAC ATCGCCGTGG
 1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC
 1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTTCCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCATG
 1301 AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT
 1351 AAA (SEQ ID NO:226)

包括訊號肽之 Ab-15 HC之胺基酸序列：

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASDFNIKD
 51 FYLHWVRQAP GQGLEWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM
 101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FDVWGRGTLV TVSSASTKGP



151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV
 201 LQSSGLYSLS SVVTVPSSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVVDK TVERKCCVEC
 251 PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVVSFLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG
 351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI
 401 AVEWESNGQP ENNYKTTPPM LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV
 451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-15 HC之核酸序列：

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA
 451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC
 501 GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG GTGACGGTGT
 551 CGTGGAATC AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC
 651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCA
 701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC
 751 CCACCGTGCC CAGCACCACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC
 801 CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCACGT
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG
 901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC
 1051 CTCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG
 1101 AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCCATC CCGGGAGGAG ATGACCAAGA
 1151 ACCAGGTCAG CTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC
 1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACAAC ACTACAAGACC
 1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTCCTCTAC AGCAAGCTCA
 1301 CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC ATGCTCCGTG
 1351 ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC TCTCCCTGTC
 1401 TCCGGGTAAA (SEQ ID NO:228)

Ab-15重鏈可變區中之CDR序列為：

CDR-H1: DFYLH (SEQ ID NO:290)



ID NO:395)

編碼成熟形式(移除訊號肽)Ab-16 HC之核酸序列：

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
 351 CACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
 451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAAC T CAGGCGCTCT
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACCAC
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCC AAAACC CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCGTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCAGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
 1201 GACGGCTCCT TCTTCCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID
 NO:234)

包括訊號肽之 Ab-16 HC之胺基酸序列：

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFDIKD
 51 YYIHWVRQAP GQGLEWIGRV DPDNGETEF A PKFPGKVTMT TDTSISTAYM
 101 ELSRLRSSDD AVYYCAREDY DGTYTWFPYW GQGT LVT VSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNV DHKPS NTKVDKTV ER KCCVECP PCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIA VEW
 401 ESNGQPENNY KTT PPM L DSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA



451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:235)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-16 HC 之核酸序列：

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGATTCTGA CATTAAAGGAC
151 TACTATATAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
201 CGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
251 CGGGCAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCATCAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTGAGCA GGCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
401 CTCTGGTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAAGTCTAG
551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA
601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCCA
751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG
851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA
1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACACAGGT
1101 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
1151 TGACCTGCCT GTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACCTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT
1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ
ID NO:236)

Ab-16 重鏈可變區中之 CDR 序列為：

CDR-H1: DYYIH (SEQ ID NO:293)

CDR-H2: RVDPDNGETEFAPKFPG (SEQ ID NO:294)

CDR-H3: EDYDGTYTWFPY (SEQ ID NO:295)

Ab-16 之輕鏈可變區 CDR 序列為：



901 GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA ACGGCAAGGA
 951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA
 1001 CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG
 1051 CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT
 1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG
 1151 GGCAGCCGGA GAACAACCTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT GGA CTCCGAC
 1201 GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA
 1251 GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC
 1301 ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ ID NO:346)

包括訊號肽之 Ab-23 HC之胺基酸序列：

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKP GSSVKVS CKASGFTFTD
 51 YIMHWVRQAP GQGLEWMGYI NPYNDDEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARSII YYDAPFAYWG QGTLTVVSSA STKGPSVFP
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPTVSW NSGALTSVH TFPVAVLQSSG
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDPKPSN TKVDKTVRK CCVECPCPA
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTIVHSD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTL PPSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
 401 SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSIRWQQGNV FSCSV MHEAL
 451 HNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:347)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-23 HC之核酸序列：

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTTAC CTTCACCGAC
 151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GGTCAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 GGGCTATATC AACCTTATA ATGATGACAC CGAATACAAC GAGAAGTTCA
 251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG
 351 TTCGATTTAT TACTACGATG CCCCCTTTGC TTAGTGGGGC CAAGGGACTC
 401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCCATCGGT CTTCCCCCTG
 451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCCC TGGGCTGCCT
 501 GGTC AAGGAC TACTTCCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG
 551 CTCTGACCAG CGGCGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA
 601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC
 651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACAA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGACAGT TGAGCGCAA TGTGTGTGTC AGTGCCCAAC GTGCCCAGCA
 751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCCTC TCCCCCCAA AACCCAAGGA
 801 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG
 851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG



901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC
 951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG
 1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCCATC
 1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAGAAC CACAGGTGTA
 1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
 1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
 1201 AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA
 1251 CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA
 1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
 1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA (SEQ ID
 NO:348)

Ab-23 重鏈可變區中之 CDR(互補判定區)序列如下：

CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO:269)

CDR-H2: YINPYNDDTEYNEKFKG (SEQ ID NO:270)

CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO:271)

Ab-23 之輕鏈可變區 CDR 序列為：

CDR-L1: RASQDISSYLN (SEQ ID NO:239)

CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO:240)

CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO:241)

Ab-23 可變結構域：

Ab-23 輕鏈可變結構域胺基酸序列(無訊號序列)：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS
 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
 TKVEIK (SEQ ID NO:364)

Ab-23 輕鏈可變結構域 DNA 序列(無訊號序列)：

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTC
 ACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCA
 GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCTACTTCCCGTT
 TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTCTGGGACAGAT
 TTCCTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTA
 CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGCACCAAGGTGG
 AGATCAAA (SEQ ID NO:365)



CTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

Ab-22輕鏈可變結構域胺基酸序列(無訊號序列)：

DIQMTQSPSS LSASVGDRV ITCKASQDVF TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW
ASTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGG
GTKVEIKR (SEQ ID NO:336)

Ab-22輕鏈可變結構域DNA序列(無訊號序列)：

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCG
CGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCGTGGTA
TCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCC
GCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGC
AGTATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAAC
GT (SEQ ID NO:337)

Ab-22重鏈可變結構域胺基酸序列(無訊號序列)：

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DYMHWRQA
PGQGLEWIGRIDPENGDIIY DPKFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD
TAVYYCAYDAGDPAWFTYWG QGTLTVSS (SEQ ID NO:338)

Ab-22重鏈可變結構域DNA序列(無訊號序列)：

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCG
TGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTG
GGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGATTGATCCGG
AAAACGGCGATATTATTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCAC
CGATACCAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCCTGCGCAGCGATGA
TACCGCGGTGTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTAT
TGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:339).

對於 Ab-18、Ab-20及 Ab-22而言，輕鏈人類κ恆定區如下：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ
ID NO:325)

且重鏈人類γ-4恆定區如下：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEF



401 CTGCCCCAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT
 451 TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG
 501 TGTGCACACC TTCCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA
 551 GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC
 601 AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC
 651 CAGGGATTGT GGTGTGAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT
 701 CTGTCTTCAT CTTCCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG
 751 ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA
 801 GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA
 851 CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA
 901 CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG
 951 GGTCAACAGT GCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA
 1001 CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCCAAG
 1051 GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT
 1101 CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG
 1151 AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC
 1201 ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC
 1251 TTTACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA
 1301 AGAGCCTCTC CACTCTCCT GTAAATGA (SEQ ID NO:361)

包括訊號肽之 Ab-24 HC之胺基酸序列：

1 MGWSSIILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT
 51 YWMNWVKQRP GQGLEWIGMI HPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM
 101 HLSGPTSVDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPPSVYPLAP
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWNS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT
 201 LSSSVTVPS TWPSETVTN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITLT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFVDDVEVHT
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AFPAPIEKTI
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPPPKE QMAKDKVSLT CMITDFFPED ITVEWQWNGQ
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLNVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNNH
 451 TEKSLSHSPG K (SEQ ID NO:362)

包括訊號肽編碼序列之 Ab-24 HC之核酸序列：

1 ATGGGATGGA GCTCTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
 51 CCACTCCCAG GTCCAACTAC AGCAGCCTGG GACTGAGCTG GTGAGGCCTG
 101 GAACTTCAGT GAAGTTGTCC TGTAAGGCTT CTGGCTACAT CTTCAACCACC
 151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGCATGATT CATCCTTCCG CAAGTGAAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTCA
 251 AGGACAAGGC CACATTGACT CTTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG
 301 CACCTCAGCG GCCCGACATC TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGGTCAAGGA ACCTCAGTCA
 401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCT



451 GGATCTGCTG CCCAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA
 501 GGGCTATTTT CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAAGTCT GGATCCCTGT
 551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT
 601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT
 651 CACCTGCAAC GTTGCCCACC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA
 701 TTGTGCCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCCAGAA
 751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCAAAG CCAAGGATG TGCTCACCAT
 801 TACTCTGACT CCTAAGGTCA CGTGTGTTGT GGTAAGACATC AGCAAGGATG
 851 ATCCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA
 901 GCTCAGACGC AACCCCGGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT
 951 CAGTGAAGTT CCCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA
 1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTTCCTG CCCCCATCGA GAAAACCATC
 1051 TCCAAAACCA AAGGCAGACC GAAGGCTCCA CAGGTGTACA CCATTCCACC
 1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA
 1151 CAGACTTCTT CCCTGAAGAC ATTACTGTGG AGTGGCAGTG GAATGGGCAG
 1201 CCAGCGGAGA ACTACAAGAA CACTCAGCCC ATCATGGACA CAGATGGCTC
 1251 TTAATTCATC TACAGCAAGC TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCACCAT
 1351 ACTGAGAAGA GCCTCTCCCA CTCTCCTGGT AAATGA (SEQ ID NO:363)

Ab-24輕鏈可變區中之CDR序列如下：

CDR-L1: KASQSVDDYDGTSYMN (SEQ ID NO:351)

CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO:352)

CDR-L3: QQSNEPFT (SEQ ID NO:353)

Ab-24重鏈可變區中之CDR序列如下：

CDR-H1: TYWMN (SEQ ID NO:358)

CDR-H2: MIHPSASEIRLDQKFKD (SEQ ID NO:359)

CDR-H3: SGEWGSMDY (SEQ ID NO:360)

下文表1提供Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之CDR的SEQ ID NO及胺基酸序列。根據Kabat編號系統

(Kabat 等人，1987 於 *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 中，U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA)，L1、L2及L3係指輕鏈CDR之1、2及3，且H1、H2及H3係指重鏈CDR之1、2及3。

表1		
SEQ ID NO	描述	胺基酸序列
54	Ab-A及Ab-1 CDR-L1	QSSQSVYDNNWLA
55	Ab-A及Ab-1 CDR-L2	DASDLAS
56	Ab-A及Ab-1 CDR-L3	QGAYNDVIYA
51	Ab-A及Ab-1 CDR-H1	SYWMN
52	Ab-A及Ab-1 CDR-H2	TIDSGGRTDYASWAKG
53	Ab-A及Ab-1 CDR-H3	NWNL
60	Ab-B CDR-L1	SASSSVSFVD
61	Ab-B CDR-L2	RTSNLGF
62	Ab-B CDR-L3	QQRSTYPPT
57	Ab-B CDR-H1	TSGMGVG
58	Ab-B CDR-H2	HIWWDDVKRYNPVLKS
59	Ab-B CDR-H3	EDFDYDEEYYAMDY
48	Ab-C CDR-L1	KASQSVDYDGD SYMN
49	Ab-C CDR-L2	AASNLES
50	Ab-C CDR-L3	QQSNEDPWT
45	Ab-C CDR-H1	DCYMN
46	Ab-C CDR-H2	DINPFNGGTTYNQKFKG
47	Ab-C CDR-H3	SHYYFDGRVPWDAMDY
42	Ab-D CDR-L1	QASQGTSINLN
43	Ab-D CDR-L2	GSSNLED
44	Ab-D CDR-L3	LQHSYLPYT
39	Ab-D CDR-H1	DHYMS
40	Ab-D CDR-H2	DINPYSGETTYNQKFKG
41	Ab-D CDR-H3	DDYDASPFAY
275	Ab-2 CDR-L1	RASSSVYYMH
276	Ab-2 CDR-L2	ATSNLAS
277	Ab-2 CDR-L3	QQWSSDPLT
287	Ab-2 CDR-H1	DYFIH
288	Ab-2 CDR-H2	RLDPEDGESDYAPKFQD
289	Ab-2 CDR-H3	EDYDGTYTFFPY
278	Ab-3及Ab-15 CDR-L1	SVSSTISSNHLH

表1		
SEQ ID NO	描述	氨基酸序列
279	Ab-3及Ab-15 CDR-L2	GTSNLAS
280	Ab-3及Ab-15 CDR-L3	QQWSSYPLT
290	Ab-3及Ab-15 CDR-H1	DFYLH
291	Ab-3及Ab-15 CDR-H2	RIDPENGDITLYDPKFQD
292	Ab-3及Ab-15 CDR-H3	EADYFHDGTSYWFYFDV
78	Ab-4及Ab-5 CDR-L1	RASQDISNYLN
79	Ab-4及Ab-5 CDR-L2	YTSRLLS
80	Ab-4及Ab-5 CDR-L3	QQGDTLPYT
245	Ab-4及Ab-5 CDR-H1	DYNMH
246	Ab-4及Ab-5 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
247	Ab-4及Ab-5 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
81	Ab-6 CDR-L1	RASQDISNYLN
99	Ab-6 CDR-L2	YTSRLHS
100	Ab-6 CDR-L3	QQGDTLPYT
248	Ab-6 CDR-H1	DYNMH
249	Ab-6 CDR-H2	EINPNSGGSGYNQKFKG
250	Ab-6 CDR-H3	LVYDGSYEDWYFDV
101	Ab-7 CDR-L1	RASQVITNYLY
102	Ab-7 CDR-L2	YTSRLHS
103	Ab-7 CDR-L3	QQGDTLPYT
251	Ab-7 CDR-H1	DYNMH
252	Ab-7 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQQFKG
253	Ab-7 CDR-H3	LGYVGNYEDWYFDV
104	Ab-8 CDR-L1	RASQDISNYLN
105	Ab-8 CDR-L2	YTSRLLS
106	Ab-8 CDR-L3	QQGDTLPYT
254	Ab-8 CDR-H1	DYNMH
255	Ab-8 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
256	Ab-8 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
107	Ab-9 CDR-L1	RASQDISNYLN
108	Ab-9 CDR-L2	YTSRLFS
109	Ab-9 CDR-L3	QQGDTLPYT
257	Ab-9 CDR-H1	DYNMH
258	Ab-9 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
259	Ab-9 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
110	Ab-10 CDR-L1	RASQDISNYLN
111	Ab-10 CDR-L2	YTSRLLS
112	Ab-10 CDR-L3	QQGDTLPYT
260	Ab-10 CDR-H1	DYNMH



表1		
SEQ ID NO	描述	氨基酸序列
261	Ab-10 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
262	Ab-10 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
281	Ab-11及Ab-16 CDR-L1	RASSSISYIH
282	Ab-11及Ab-16 CDR-L2	ATSNLAS
283	Ab-11及Ab-16 CDR-L3	QQWSSDPLT
293	Ab-11及Ab-16 CDR-H1	DYYIH
294	Ab-11及Ab-16 CDR-H2	RVDPDNGETEFAPKFPG
295	Ab-11及Ab-16 CDR-H3	EDYDGTYTTFPY
113	Ab-12 CDR-L1	RASQDISNYLN
114	Ab-12 CDR-L2	YTSTLQS
115	Ab-12 CDR-L3	QQGDTLPYT
263	Ab-12 CDR-H1	DYNMH
264	Ab-12 CDR-H2	EINPNSGGSGYNQKFKG
265	Ab-12 CDR-H3	LGYYGNVEDWYFDV
284	Ab-13及Ab-14 CDR-L1	RASSSVTSSYLN
285	Ab-13及Ab-14 CDR-L2	STSNLAS
286	Ab-13及Ab-14 CDR-L3	QQYDFFPST
296	Ab-13及Ab-14 CDR-H1	DYYMN
297	Ab-13及Ab-14 CDR-H2	DINPYNDDTTYNHKFKG
298	Ab-13及Ab-14 CDR-H3	ETAVITTNAMD
116	Ab-17及Ab-18 CDR-L1	SVSSSISSSNLH
237	Ab-17及Ab-18 CDR-L2	GTSNLAS
238	Ab-17及Ab-18 CDR-L3	QQWTTTYT
266	Ab-17及Ab-18 CDR-H1	DYYIH
267	Ab-17及Ab-18 CDR-H2	RIDPDNGESTYVPKFQG
268	Ab-17及Ab-18 CDR-H3	EGLDYGDYYAVDY
239	Ab-19, Ab-20及Ab-23 CDR-L1	RASQDISSYLN
240	Ab-19, Ab-20及Ab-23 CDR-L2	STSRLNS
241	Ab-19, Ab-20及Ab-23 CDR-L3	QQDIKHPT
269	Ab-19, Ab-20及Ab-23 CDR-H1	DYIMH
270	Ab-19, Ab-20及Ab-23 CDR-H2	YINPYNDDTEYNEKFKG
271	Ab-19, Ab-20及Ab-23 CDR-H3	SIYYDAPFAY
242	Ab-21及Ab-22 CDR-L1	KASQDVFTAVA
243	Ab-21及Ab-22 CDR-L2	WASTRHT
244	Ab-21及Ab-22 CDR-L3	QQYSSYPLT
272	Ab-21及Ab-22 CDR-H1	DYYMH
273	Ab-21及Ab-22 CDR-H2	RIDPENGDIYDPKFQG



表1		
SEQ ID NO	描述	胺基酸序列
274	Ab-21及Ab-22 CDR-H3	DAGDPAWFTY
351	Ab-24 CDR-L1	KASQSVDYDGTSYMN
352	Ab-24 CDR-L2	AASNLES
353	Ab-24 CDR-L3	QQSNEDPFT
358	Ab-24 CDR-H1	TYWMN
359	Ab-24 CDR-H2	MIHPSASEIRLDQKFKD
360	Ab-24 CDR-H3	SGEWGSMDY

若寡肽或多肽具有與上文表1中至少一種CDR；及/或與交叉阻斷抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種與殼硬蛋白之結合及/或由抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種而交叉阻斷與殼硬蛋白之結合的殼硬蛋白結合劑之CDR；及/或與其中結合劑在以細胞為基礎之礦質化分析中可阻斷殼硬蛋白之抑制效應的殼硬蛋白結合劑(意即，殼硬蛋白中和結合劑)之CDR；及/或與結合至環2抗原決定基之殼硬蛋白結合劑之CDR；及/或與結合至T20.6抗原決定基之殼硬蛋白結合劑之CDR；及/或與結合至"T20.6衍生物(胱胺酸-結+4臂)"抗原決定基之殼硬蛋白結合劑之CDR至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、



96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列，則該寡肽或多肽在本發明之範疇內。

若殼硬蛋白結合劑多肽及抗體具有與抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種之可變區至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致，且交叉阻斷抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種與殼硬蛋白之結合，及/或由抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種而交叉阻斷與殼硬蛋白之結合；及/或在以細胞為基礎之礦質化分析中可阻斷殼硬蛋白之抑制效應(意即，殼硬蛋白中和結合劑)；及/或結合至環2抗原決定基；及/或結合至T20.6抗原決定基；及/或結合至" T20.6衍生物(胱胺酸-結+ 4臂)"抗原決定基之胺基酸序列；則該等殼硬蛋白結合劑多肽及抗體在本發明之範疇內。



若編碼殼硬蛋白結合劑之聚核苷酸具有與編碼抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種之可變區的聚核苷酸至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列，且其中經編碼殼硬蛋白結合劑交叉阻斷抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種與殼硬蛋白之結合，及/或由抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23及Ab-24之至少一種而交叉阻斷與殼硬蛋白之結合；及/或在以細胞為基礎之礦質化分析中可阻斷殼硬蛋白之抑制效應(意即，殼硬蛋白中和結合劑)；及/或結合至環2抗原決定基；及/或結合至T20.6抗原決定基；及/或結合至"T20.6衍生物(胱胺酸-結+4臂)"抗原決定基；則該等聚核苷酸在本發明之範疇內。

根據本發明抗體與人類殼硬蛋白具有小於或等於 1×10^{-7} M，小於或等於 1×10^{-8} M，小於或等於 1×10^{-9} M，小於或等



於 1×10^{-10} M，小於或等於 1×10^{-11} M，或小於或等於 1×10^{-12} M 之結合親合力。

結合劑(諸如抗體或結合搭配物)之親合力以及結合劑(諸如抗體)抑制結合之程度可藉由熟習此項技術者使用習知技術來測定，例如 Scatchard 等人 (*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660-672 (1949)) 所述之技術，或藉由表面電漿共振 (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, NJ) 來測定。對於表面電漿共振而言，將標靶分子固定於固相上，且暴露於沿流動單元流動之移動相中之配位體。若發生配位體結合至固定標靶上，則局部折射率會改變，導致 SPR 角改變，此可藉由偵測反射光強度之改變即時監控。可分析 SPR 訊號之改變速率以得到結合反應之締合及解離階段的表觀速率常數。該等數值之比率定出表觀平衡常數(親合力)(參見，例如 Wolff 等人，*Cancer Res.* 53:2560-65 (1993))。

根據本發明抗體可屬於任何免疫球蛋白類，例如 IgG、IgE、IgM、IgD 或 IgA，其可獲自動物或源於動物，例如家禽(例如雞)及哺乳動物，該動物包括(但不限於)小鼠、大鼠、倉鼠、兔或其他齧齒動物、牛、馬、綿羊、山羊、駱駝、人類或其他靈長類動物。該抗體可為內化抗體。抗體之產生概括性地揭示於美國專利公開案第 2004/0146888 A1 號中。

表徵分析

在上述產生根據本發明抗體之方法中，包括操控特異性 Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D 及抗體 1-24 (Ab-1 至 Ab-24) CDR



進入新穎框架及/或恆定區中，可利用適當分析來選擇所要抗體或結合劑(意即，用於判定與殼硬蛋白之結合親合力之分析；交叉阻斷分析；以Biacore為基礎之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"；以MC3T3-E1細胞為基礎之分析；活體內分析)。

抗原決定基結合分析

成熟形式人類殼硬蛋白為具有胱胺酸結結構之190個胺基酸的糖蛋白(圖8及9)。除胱胺酸-結結構之外，蛋白之特徵在於其具有命名為環1、環2及環3之三個環。人類殼硬蛋白經受蛋白水解消化以產生片段。簡言之，使用不同之蛋白酶，包括胰蛋白酶、aspN及lysC，產生具有各種裂解位點及尺寸之片段。判定各種人類殼硬蛋白肽之序列及質量。評估抗體保護以判定對於蛋白水解可用性之影響，包括剪切位點遮蔽及肽移位。最後，進行基於BIAcore之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭分析"。

殼硬蛋白暴露於胰蛋白酶裂解導致如圖13中所概括之肽片段圖案。該等片段係指T19.2、T20、T20.6及T21-22。如圖19B中示意展示，T20.6抗原決定基為由胱胺酸-結區域之三個二硫鍵所連接之四個獨立肽序列的複合物。該等肽之兩者由兩個二硫鍵連接。其他兩個肽由一個二硫鍵連接，該二硫鍵示意性平分前兩個多肽。

由胰蛋白酶消化所產生之T20.6抗原決定基保持原始多肽之胱胺酸-結結構且由抗體Ab-C及Ab-D來識別。抗原決定基T20.6之衍生物由胱胺酸-結區域及序列位置上關於



SEQ ID NO：1之胺基酸58-64、73-81、112-117及138-141組成。該衍生抗原決定基展示於圖21中。包含胱胺酸-結區域之抗原決定基可具有存在於T20.6抗原決定基(圖19B)但不存在於T20.6衍生物抗原決定基(圖21)中之一或多個胺基酸。

含有抗原決定基之另一區域經鑒別位於人類殼硬蛋白之環2區域中(圖19A)且由抗體Ab-A及Ab-B來識別。環2抗原決定基包含SEQ ID NO：1之胺基酸86-111(C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5，SEQ ID NO：6)。空間上，關於SEQ ID NO：1之全長殼硬蛋白，含有環2之結構在一端由位置86(C4)之半胱胺酸與位置144(C8)之半胱胺酸之間的二硫鍵來界定，且在另一端由位置111(C5)之半胱胺酸與位置57(C1)之半胱胺酸之間的二硫鍵來界定。

圖12展示由aspN裂解人類殼硬蛋白所產生之肽。在該圖中，該等肽命名為AspN14.6、AspN18.6及AspN22.7-23.5，且本文亦分別稱為N14.6、N18.6及N22.7-23.5。

如由基於Biacore之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"所證明，一組抗體展示結合至某些抗原決定基之特異性圖案。簡言之，以將飽和抗體上之抗原決定基結合位點之濃度，以待測試之抗原決定基預培育抗體。隨後將抗體暴露於結合至晶片表面之殼硬蛋白。在適當培育及洗滌程序之後，建立競爭性結合之圖案。如圖18所示，例示性抗體Ab-D結合至連接於晶片表面之殼硬蛋白分子。以殼



硬蛋白預培育抗體Ab-D將該抗體與晶片上殼硬蛋白之結合降低至接近零。以由抗原決定基T19.2組成之肽預培育展示T19.2不與殼硬蛋白競爭抗體結合。然而，以命名為T20、T20.6、T21-22或N22.7-23.5之任一種抗原決定基預培育均消除了抗體與晶片上殼硬蛋白之大部分結合。相反，以命名為T19.2、N14.6或N18.6之任一種抗原決定基預培育抗體不消除該抗體結合至殼硬蛋白之能力。具有該結合概況(圖17)之第二種例示性抗體為Ab-C。

因此，如由阻斷抗體結合至殼硬蛋白之能力所量測，抗體Ab-D為結合至抗原決定基T20、T20.6、T21-22及N22.7-23.5，且與抗原決定基T19.2、N14.6及N18.6具有最小可偵測之結合的一組例示性及代表性抗體。具有此特徵性結合圖案之抗體在一或多個抗體分子區域中可共用或不共用胺基酸序列。抗體相似性功能上諸如藉由在以上述每一種抗原決定基預培育後結合至殼硬蛋白的能力來判定。展示與抗體Ab-D相似或一致之結合圖案的抗體包括於本發明內。例如，"相似"意謂抗體將展示結合至多肽T20、T20.6、T21-22及N22.7-23.5之每一者，藉此該結合將特異性競爭超出在不以殼硬蛋白或殼硬蛋白肽預培育之情況下所發生之抗體與殼硬蛋白結合的至少50%。該抗體亦將展示很少或無可偵測之與多肽T19.2、N14.6及N18.6之結合，導致在不以殼硬蛋白或殼硬蛋白肽預培育之情況下將發生之結合的30%或更少之降低。

例如，藉由特定機制而不結合，圖18之抗體結合圖案表

明，抗體 Ab-D 及具有 Ab-D 之抗原決定基結合圖案的其他抗體所結合之抗原決定基空間由包含殼硬蛋白之胱氨酸-結區域的多肽組成。

因此，如本文所揭示及參考圖 19B，例示性 T20.6 抗原決定基包含經由三個獨立二硫鍵所連接之四個肽鏈。肽鏈 SAKPVTELVC3SGQC4GPAR (SEQ ID NO: 3) 由 C3 至 C7 及 C4 至 C8 之二硫鍵連接至肽鏈 LVASC7KC8KRLTR (SEQ ID NO: 5)。肽鏈 DVSEYSC1RELHFTR (SEQ ID NO: 2) 由 C1 至 C5 之二硫鍵連接至肽鏈 WWRPSGPDFRC5IPDRYR (SEQ ID NO: 4)。如圖 19B 所示，SEQ ID NO: 3 及 5 之多肽經由空間構造與 SEQ ID NO: 2 及 4 之多肽保持締合，藉此 C1-C5 鍵穿過 C4-C8 及 C3-C7 鍵之平面且位於其間。

如本文所揭示及參考圖 21，T20.6 之例示性衍生抗原決定基包含經由三個獨立二硫鍵連接之四個肽鏈。肽鏈 SAKPVTELVC3SGQC4 (SEQ ID NO: 70) 由 C3 至 C7 及 C4 至 C8 之二硫鍵連接至肽鏈 LVASC7KC8 (SEQ ID NO: 71)。肽鏈 C1RELHFTR (SEQ ID NO: 72) 由 C1 至 C5 之二硫鍵連接至肽鏈 C5IPDRYR (SEQ ID NO: 73)。如圖 21 所示，SEQ ID NO: 70 及 71 之多肽經由空間構造與 SEQ ID NO: 72 及 73 之多肽保持締合，藉此 C1-C5 鍵穿過 C4-C8 及 C3-C7 鍵之平面且位於其間。

抗體 Ab-A 為具有與抗體 Ab-C 及 Ab-D 所獲得之不同的與人類殼硬蛋白肽之特徵性結合圖案的第二組例示性及代表性抗體。如由阻斷抗體結合至殼硬蛋白之能力所量測(圖



15)，Ab-A及其代表之抗體組結合至N22.7-23.5抗原決定基且具有最小可偵測之與抗原決定基T19.2、T20、T20.6、T21-22、N14.6或N18.6之結合。具有此結合概況(圖16)之第二種例示性抗體為Ab-B。具有此特徵性結合圖案之抗體在一或多個抗體分子區域中可共用或不共用胺基酸序列。抗體相似性功能上諸如藉由在以上述每一種抗原決定基預培育後結合至殼硬蛋白的能力來判定。展示與抗體Ab-A相似或一致之結合圖案的抗體包括於本發明內。例如，"相似"意謂抗體將展示結合至N22.7-23.5多肽，藉此該結合將特異性競爭超出在不以殼硬蛋白或殼硬蛋白肽預培育之情況下所發生之抗體與殼硬蛋白結合的至少50%。該抗體亦將展示很少或無可偵測之與多肽T19.2、T20、T20.6、T21-22、N14.6及N18.6之結合，導致在不以殼硬蛋白或殼硬蛋白肽預培育之情況下將發生之結合的30%或更少之降低。

例如，藉由特定機制而不結合，圖15之抗體結合圖案表明，抗體Ab-A及具有Ab-A之抗原決定基結合圖案的其他抗體所結合之抗原決定基空間由包含殼硬蛋白之環2區域的多肽組成。因此，如本文所揭示及參考圖19A，環2區域可描述為直鏈肽，但當其存在於原始殼硬蛋白或其中保留原始二硫鍵結構之殼硬蛋白之含有胱胺酸-結部分中時，其獲得三級結構。如實例中所討論，環2抗原決定基之直鏈或三級結構可影響抗體與其之結合。環2區域可包含以下胺基酸序列：C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5



SEQ ID NO : 6) 。 "C4"係指位於關於SEQ ID NO : 1之位置86之半胱胺酸殘基。 "C5"係指位於關於SEQ ID NO : 1之位置111之半胱胺酸殘基。 在原始殼硬蛋白中， C4由二硫鍵連接至位置144(C8)之半胱胺酸， 且C5由二硫鍵連接至位置57(C1)之半胱胺酸。 源於環2區域之抗原決定基包括CGPARLLPNAIGRGKWWRPS (SEQ ID NO : 63) 、 GPARLLPNAIGRGKWWRPSG(SEQ ID NO : 64) 、 PARLLPNAIGRGKWWRPSGP(SEQ ID NO : 65) 、 ARLLPNAIGRGKWWRPSGPD(SEQ ID NO : 66) 、 RLLPNAIGRGKWWRPSGPDF(SEQ ID NO : 67) 、 LLPNAIGRGKWWRPSGPDFR(SEQ ID NO : 68) 及 LPNAIGRGKWWRPSGPDFRC(SEQ ID NO : 69) 。

交叉阻斷分析

本文中術語"交叉阻斷"意謂抗體或其他結合劑干擾其他抗體或結合劑與殼硬蛋白結合之能力。

可使用競爭結合分析來判定抗體或其他結合劑可干擾另一者與殼硬蛋白結合之程度， 及因此判定其是否可謂根據本發明之交叉阻斷。 一種尤其合適之定量分析使用Biacore機械， 其可使用表面電漿共振技術來量測交互作用之程度。 另一種合適之定量交叉阻斷分析使用基於ELISA之方式來量測抗體或其他結合劑之間就其與殼硬蛋白之結合而言的競爭。

BIACORE交叉阻斷分析

下文大體描述一種用於判定抗體或其他結合劑是否根據

本發明交叉阻斷或可交叉阻斷之合適Biacore分析。為便利起見，參考兩種抗體，但應瞭解，可對本文所述之任何殼硬蛋白結合劑使用該分析。根據產商之建議操作Biacore機械(例如Biacore 3000)。

因此，在一種交叉阻斷分析中，使用標準胺偶合化學將殼硬蛋白偶合至CM5 Biacore晶片上以產生經殼硬蛋白塗覆之表面。一般將200-800個共振單元之殼硬蛋白偶合至晶片(易於給出可量測結合水平，但易於由所用測試試劑濃度飽和之量)

將兩種待評估其相互交叉阻斷能力之抗體(稱為A*及B*)於合適緩衝劑中以結合位點之一對一莫耳比率混合以產生測試混合物。當基於結合位點計算濃度時，假設抗體之分子量為抗體之總分子量除以該抗體上殼硬蛋白結合位點之數目。

測試混合物中每一抗體之濃度應足夠高以便易於飽和在Biacore晶片上俘獲之殼硬蛋白分子上之抗體的結合位點。混合物中之抗體為相同之莫耳濃度(基於結合)且該濃度一般在1.00與1.5微莫耳之間(基於結合位點)。

亦製備僅含有抗體A*及僅含有抗體B*之獨立溶液。該等溶液中之抗體A*及抗體B*應處於與測試混合物相同之緩衝劑中且具有相同之濃度。

使測試混合物通過經殼硬蛋白塗覆之Biacore晶片且記錄結合總量。隨後以此方式處理晶片以移除結合抗體，而不破壞晶片結合之殼硬蛋白。一般藉由以30 mM HCl處理晶



片歷時60秒鐘來進行此操作。

隨後使僅含抗體A*之溶液通過經殼硬蛋白塗覆之表面且記錄結合量。再次處理晶片以移除所有結合之抗體，而不破壞晶片結合之殼硬蛋白。

隨後使僅含抗體B*之溶液通過經殼硬蛋白塗覆之表面且記錄結合量。

接著計算抗體A*與抗體B*之混合物的最大理論結合，且為每一抗體單獨通過殼硬蛋白表面之結合的總和。若混合物之實際記錄結合小於此理論最大值，則該兩種抗體互相交叉阻斷。

因此，一般而言，根據本發明之交叉阻斷抗體或其他結合劑為一種在以上Biacore交叉阻斷分析中結合至殼硬蛋白之抗體或結合劑，以使得在分析期間及在本發明之第二種抗體或其他結合劑存在下，所記錄之結合介於該兩種抗體或結合劑組合之最大理論結合的80%至0.1%之間(例如80%至4%)，特定言之介於最大理論結合之75%至0.1%之間(例如75%至4%)，且更特定言之介於最大理論結合(如上文所界定)之70%至0.1%之間(例如70%至4%)。

上述Biacore分析為用於判定抗體或其他結合劑是否根據本發明相互交叉阻斷之初步分析。在極少情況下，特定抗體或其他結合劑可不結合至經由胺化學偶合至CM5 Biacore晶片的殼硬蛋白(此通常發生於當殼硬蛋白上之相關結合位點由與晶片之偶合而遮蔽或破壞時)。在該等情況下，可使用經標記之殼硬蛋白變體來判定交叉阻斷，例



如 N- 末端 His- 標 記 之 殼 硬 蛋 白 (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005 目錄號 1406-ST-025)。在此特定形式下，抗-His 抗體偶合至 Biacore 晶片且隨後使經 His-標記之殼硬蛋白通過晶片表面且由抗-His 抗體俘獲。除在每一晶片再生循環之後，將新穎經 His-標記之殼硬蛋白再次負載於抗-His 抗體塗覆表面上以外，基本上如上文所述進行交叉阻斷分析。除使用 N-末端經 His-標記之殼硬蛋白給出之實例之外，可替代使用 C-末端經 His-標記之殼硬蛋白。此外，對於此交叉阻斷分析，可使用此項技術中已知之各種其他標記及標記結合蛋白之組合(例如，HA 標記抗-HA 抗體；FLAG 標記抗-FLAG 抗體；生物素標記抗生蛋白鏈菌素)。

基於 ELISA 之交叉阻斷分析

下文大體描述一種用於判定抗-殼硬蛋白抗體或其他殼硬蛋白結合劑是否根據本發明交叉阻斷或可交叉阻斷之 ELISA 分析。為便利起見，參考兩種抗體(Ab-X 及 Ab-Y)，但應瞭解，可對本文所述之任何殼硬蛋白結合劑使用該分析。

該分析之通用原理為將抗-殼硬蛋白抗體塗覆於 ELISA 板之孔上。將過量之第二種可能交叉阻斷之抗-殼硬蛋白抗體添加至溶液中(意即，不結合至 ELISA 板)。隨後將有限量之殼硬蛋白添加至孔中。經塗覆之抗體與溶液中之抗體競爭與有限數量之殼硬蛋白分子結合。洗滌該板以移除未由所塗覆抗體結合之殼硬蛋白且亦移除第二種溶液相抗體

以及在該第二種溶液相抗體與殼硬蛋白之間形成之任何複合物。隨後使用適當之殼硬蛋白偵測試劑量測所結合殼硬蛋白之量。溶液中可交叉阻斷經塗覆抗體之抗體將可導致經塗覆抗體可結合之殼硬蛋白分子數相對於在無第二種溶液相抗體存在下經塗覆抗體可結合之殼硬蛋白分子數下降。

下文對於Ab-X及Ab-Y更詳細描述此分析。在選擇Ab-X為固定抗體之情況下，將其塗覆於ELISA板之各孔上，之後將該等板以合適阻斷溶液阻斷以最小化隨後添加之試劑的非特異性結合。隨後向ELISA板中添加過量Ab-Y，以使得每一孔之Ab-Y殼硬蛋白結合位點之莫耳數高出在塗覆ELISA板期間每孔所用Ab-X殼硬蛋白結合位點之莫耳數至少10倍。隨後添加殼硬蛋白以使得每孔所添加之殼硬蛋白莫耳數低於用於塗覆各孔之Ab-X殼硬蛋白結合位點之莫耳數的至少25倍。在合適培育時期之後，洗滌該ELISA板且添加殼硬蛋白偵測試劑以量測由經塗覆抗-殼硬蛋白抗體(在此情況下為Ab-X)所特異性結合之殼硬蛋白的量。將用於分析之背景訊號界定為在含有經塗覆抗體(在此情況下為Ab-X)、第二種溶液相抗體(在此情況下為Ab-Y)、僅含殼硬蛋白緩衝劑(意即，無殼硬蛋白)及殼硬蛋白偵測試劑之孔中所獲得之訊號。用於分析之陽性對照訊號界定為在含有經塗覆抗體(在此情況下為Ab-X)、僅含第二種溶液相抗體緩衝劑(意即，無第二種溶液相抗體)、殼硬蛋白及殼硬蛋白偵測試劑之孔中所獲得之訊號。ELISA分析需以此



方式進行以使得陽性對照訊號至少為背景訊號之6倍。

為避免由選擇何種抗體用作塗覆抗體及何種抗體用作第二種(競爭)抗體所導致之任何人為因素(例如，Ab-X與Ab-Y之間對於殼硬蛋白顯著不同之親合力)，需要以以下兩種形式進行交叉阻斷分析：

1)形式1，其中Ab-X為塗覆於ELISA板上之抗體且Ab-Y為溶液中之競爭抗體；

及

2)形式2，其中Ab-Y為塗覆於ELISA板上之抗體且Ab-X為溶液中之競爭抗體。

若在形式1或形式2中，與在無溶液相抗-殼硬蛋白抗體(意即，陽性對照孔)存在下所獲得之殼硬蛋白偵測訊號相比，該溶液相抗-殼硬蛋白抗體可導致殼硬蛋白偵測訊號(意即，由經塗覆抗體所結合之殼硬蛋白之量)降低60%至100%，特定言之為70%至100%，且更特定言之為80%至100%，則將Ab-X及Ab-Y界定為交叉阻斷。

此基於ELISA之交叉阻斷分析之實例可見於實例7中("基於ELISA之交叉阻斷分析")。

基於細胞之中和分析

在培養物中由骨母細胞系細胞(原生細胞或細胞株)之礦質化用作骨形成之活體外模型。礦質化歷經約一至六週而發生，以由一或多種分化劑誘發骨母細胞系細胞分化而開始。各事件之總順序包括細胞增殖、分化、細胞外基質產生、基質成熟及最終礦物質沉積，該沉積係指磷酸鈣之結

晶及/或沉積。以細胞增殖及分化起始，且以礦物質沉積結束之此事件順序在本文中稱為礦質化。鈣(礦物質)之量測值為該分析之輸出量。

經由在分化劑存在下生長，MC3T3-E1細胞(Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria*. J. Cell Biol. 96:191-198)及原始細胞株之次純系可在培養物中形成礦物質。該等次純系包括MC3T3-E1-BF(Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. *Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle*. J. Biol. Chem. 275:19992-20001)。對於MC3T3-E1-BF次純系以及原始MC3T3-E1細胞兩者而言，殼硬蛋白均可抑制一或多種事件順序導致及包括礦物質沉積(意即，殼硬蛋白抑制礦質化)。可中和殼硬蛋白之抑制活性之抗-殼硬蛋白抗體允許在殼硬蛋白存在下培養物之礦質化，以使得與在僅含有殼硬蛋白(意即，無抗體)之處理組中所量測之鈣含量相比，其磷酸鈣(量測為鈣)沉積具有統計學上顯著之增加。圖22、23及24中所示之用於以細胞為基礎之礦質化分析實驗中之抗體具有約145 Kd之分子量且每一抗體分子具有2個殼硬蛋白結合位點。

當以判定特定抗-殼硬蛋白抗體或抗-殼硬蛋白結合劑是否可中和殼硬蛋白(意即，是否為殼硬蛋白中和抗體或其衍生物，或為殼硬蛋白中和結合劑)為目的進行分析時，

該分析中所使用殼硬蛋白之量需為與無殼硬蛋白組中所量測之鈣量相比，在僅含殼硬蛋白組中導致磷酸鈣(量測為鈣)沉積至少70%之統計學顯著減少的殼硬蛋白最小量。抗-殼硬蛋白中和抗體或抗-殼硬蛋白中和結合劑界定為與在僅含殼硬蛋白(意即，無抗體，無結合劑)之處理組中所量測之鈣量相比，導致磷酸鈣(量測為鈣)沉積統計學顯著增加者。為判定抗-殼硬蛋白抗體或抗-殼硬蛋白結合劑是否中和，分析中所使用抗-殼硬蛋白抗體或抗-殼硬蛋白結合劑之量需為此量，以使得與每孔之殼硬蛋白莫耳數相比，每孔具有過量之殼硬蛋白結合位點莫耳數。根據抗體之潛力，可需要之超過倍數可為24、18、12、6、3或1.5，且熟習此項技術者熟悉測試一種以上結合劑濃度之常規實踐。例如，與每孔殼硬蛋白之莫耳數相比，甚至當每孔之殼硬蛋白結合位點莫耳數過量小於6倍時，極為有效之抗-殼硬蛋白中和抗體或抗-殼硬蛋白中和結合劑仍可中和殼硬蛋白。僅在12、18或24倍過量時，有效性較差之抗-殼硬蛋白中和抗體或抗-殼硬蛋白中和結合劑可中和殼硬蛋白。在此整個有效性範圍內之殼硬蛋白結合劑均適合作為中和殼硬蛋白結合劑。實例8中詳細描述例示性以細胞為基礎之礦質化分析。

可中和人類殼硬蛋白之抗-殼硬蛋白抗體及其衍生物，及可中和人類殼硬蛋白之殼硬蛋白結合劑可用於治療由低骨形成、低骨礦物質密度、低骨礦質含量、低骨質、低骨品質及低骨強度之至少一者所導致、與其相關聯或導致其



之人類病症/失調症。

活體內中和分析

與刺激新骨形成相關聯或由其導致之各個參數的增加可量測為活體內測試殼硬蛋白結合劑之輸出量，以供鑒別可中和殼硬蛋白且因此可導致刺激新骨形成之彼等結合劑。該等參數包括各種血清合成代謝標記[例如，骨鈣蛋白、PINP(I型原膠原n-末端前肽)]、骨形成之組織形態標記(例如，骨母細胞表面/骨表面；骨形成速率/骨表面；小梁骨厚度)、骨礦質密度、骨礦質含量、骨質、骨品質及骨強度。殼硬蛋白中和結合劑界定為可導致與經媒劑處理之動物相比，與刺激新骨形成相關聯或由其導致之任何參數之統計學顯著增加者。該活體內測試可在任何合適之哺乳動物(例如小鼠、大鼠、猴)體內進行。該活體內測試之實例可見於實例5中("抗-殼硬蛋白單株抗體之活體內測試")。

儘管哺乳動物種類中殼硬蛋白之胺基酸序列並非100%一致(例如，小鼠殼硬蛋白與人類殼硬蛋白並非100%一致)，熟習此項技術者應瞭解，活體內可中和特定物種(例如，小鼠)之殼硬蛋白且亦可活體外結合人類殼硬蛋白之殼硬蛋白結合劑極可能可活體內中和人類殼硬蛋白。因此，該人類殼硬蛋白結合劑(例如，抗人類殼硬蛋白抗體)可用於治療由低骨形成、低骨礦質密度、低骨礦質含量、低骨質、低骨品質及低骨強度之至少一者所導致、與其相關聯或導致其之人類病症/失調症。其中已使用同源重組來刪除小鼠殼硬蛋白基因且在其位置上插入人類殼硬蛋白



基因之小鼠(意即，人類殼硬蛋白基因敲進小鼠或人類SOST敲進小鼠)為額外活體內系統之實例。

本發明提供醫藥組合物，其包含上述結合劑之一種，諸如人類殼硬蛋白之抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D及Ab-1至Ab-24之至少一種，以及醫藥學上或生理學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。2004年6月16日申請之同在申請中之申請案序號第10/868,497號中揭示用於治療之醫藥組合物及方法，其主張序號第60/478,977號之優先權，二者均以引用的方式併入本文中。

此項技術中熟知在多種治療方案(包括例如皮下、經口、非經腸、靜脈內、鼻內及肌肉內投藥及調配物)中使用本文所述特定組合物之合適給藥及治療方案的進展，其中某些在下文中簡單討論以供說明之普遍目的。

在某些應用中，本文所揭示之醫藥組合物可經由經口投藥而傳遞至動物。同樣，該等組合物可與惰性稀釋劑或與可同化之可食用載劑一起調配，或其可封入硬或軟殼明膠膠囊中，或其可壓縮為錠劑，或其可直接併入飲食食物中。

在某些情況下，需要經皮下、非經腸、靜脈內、肌肉內或甚至腹膜內傳遞本文所揭示之醫藥組合物。熟習此項技術者熟知該等方法，其中某些進一步描述於例如美國專利第5,543,158號、美國專利第5,641,515號及美國專利第5,399,363號。在某些實施例中，可在水中與界面活性劑(諸如羥丙基纖維素)適當混合來製備作為游離鹼或藥理學



上可接受之鹽之活性化合物溶液。亦可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及在油中製備分散液。在普通儲存及使用條件下，該等製劑通常將含有防腐劑以防止微生物生長。

適合於可注射用途之說明性醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於無菌可注射溶液或分散液之臨時製劑的無菌粉劑(例如，參見美國專利第5,466,468號)。在所有情況下，該形式須為無菌且須為流體至存在易於注射之程度。其在生產及儲存條件下須穩定且須防止微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。例如，載劑可為含有水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)、其合適混合物及/或植物油之溶劑或分散培養基。例如，藉由使用塗佈劑(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所要之粒徑及/或藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對氧苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來促進防止微生物之作用。在諸多情況下，較佳包括等張劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延遲吸收之藥劑，例如單硬脂酸鋁及明膠致使可注射組合物之延長吸收。

在一實施例中，對於水溶液中之非經腸投藥而言，若需要，溶液則應經適當緩衝且應首先以足夠生理食鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑等張。該等特定水溶液尤其適合於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投藥。就此而言，根據本揭示案，熟習此項技術者將瞭解可採用之無菌水性培養基。例

如，可將一個劑量溶解於1 ml等張NaCl溶液中且添加至1000 ml皮下灌注液體中或在建議灌輸位點注射(參見例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第15版，第1035-1038頁及第1570-1580頁)。必要時，根據受治療患者之病症對劑量進行某些改變。此外，對於人類投藥，製劑當然將較佳滿足如FDA機構之生物標準所要求之無菌、致熱性及一般安全性及純度標準。

在本發明之另一實施例中，本文揭示之組合物可調配為中性或鹽形式。說明性醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽(以蛋白之游離胺基形成)及以無機酸(諸如鹽酸或磷酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸及其類似物)形成之鹽。以游離羧基形成之鹽亦可源於無機鹼(諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵)及有機鹼(諸如異丙胺、三甲胺、組胺酸、普魯卡因(procaine)及其類似物)。經調配，溶液將以與劑量調配物相容之方式及以治療有效之量來投藥。

載劑可進一步包含任何及所有溶劑、分散培養基、媒劑、塗佈劑、稀釋劑、抗菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、緩衝劑、載劑溶液、懸浮劑、膠體及其類似物。此項技術中已知使用該等培養基及藥劑用於醫藥活性物質。除任何習知培養基或藥劑均與活性成份不相容之程度以外，預期其在治療組合物中之使用。補充性活性成份亦可併入組合物中。短語"醫藥學上可接受"係指當投予至人類時不產生過敏性或類似不利反應之分子實體及組合物。



在某些實施例中，使用脂質體、奈米膠囊、微粒、脂質顆粒、微脂粒及其類似物來將本發明之組合物導入合適宿主細胞/生物體內。詳言之，本發明之組合物可囊封於脂質顆粒、脂質體、微脂粒、奈米球或奈米顆粒或其類似物中來調配以供傳遞。或者，本發明之組合物可共價或非共價結合至該等載劑媒劑之表面。

熟習此項技術者通常已知作為有效藥物載劑之脂質體及脂質體樣製劑的形成及使用(參見例如，Lasic, *Trends Biotechnol.* 16(7):307-21, 1998；Takakura, *Nippon Rinsho* 56(3):691-95, 1998；Chandran等人，*Indian J. Exp. Biol.* 35(8):801-09, 1997；Margalit, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 12(2-3):233-61, 1995；美國專利第5,567,434號；美國專利第5,552,157號；美國專利第5,565,213號；美國專利第5,738,868號及美國專利第5,795,587號，其各自特定以全文引用的方式併入本文中)。脂質體之使用在全身性傳遞之後似乎與自體免疫反應或不可接受之毒性無關。在某些實施例中，脂質體自分散於水性培養基中之磷脂形成，且自發形成多層同心之雙層微脂粒(亦稱為多層微脂粒(MLV))。

或者，在其他實施例中，本發明提供本發明組合物之醫藥學上可接受之奈米膠囊調配物。奈米膠囊通常可以穩定且可再生之方式來誘獲化合物(參見，例如 Quintanar-Guerrero 等人，*Drug Dev. Ind. Pharm.* 24(12):1113-28, 1998)。為避免由於細胞內聚合過載之副作用，可使用活



體內可降解之聚合物來設計該等超細顆粒(尺寸約0.1 μm)。例如，可如 Couvreur 等人，*Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 5(1):1-20, 1988；zur Muhlen 等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45(2):149-55, 1998；Zambaux 等人，*J. Controlled Release* 50(1-3):31-40, 1998；及美國專利第 5,145,684 號所述來製造該等顆粒。

此外，本發明之醫藥組合物可連同提供關於使用該等醫藥組合物之說明的包裝材料一起放置於容器中。該等說明通常將包括描述試劑濃度之明確表現，以及在某些實施例中包括對於重構醫藥組合物而言必要之賦形劑成份或稀釋劑(例如，水、生理食鹽水或PBS)的相對量。

所投予之劑量範圍可為體重之0.01 mg/kg至100 mg/kg。如將對於熟習此項技術者顯而易見的，投藥量及頻率將當然取決於諸如經治療適應症之性質及嚴重性、所需反應、患者狀況等之因素。該等組合物一般可藉由如上所述之多種技術來投予。

骨礦物質含量及/或骨礦物質密度之增加可直接經由使用X-射線(例如，雙能X射線吸收法(Dual Energy X-ray Absorptometry)或"DEXA")來判定，或經由量測：1)骨形成及/或骨母細胞活性之標記，諸如(但不限於)骨母細胞特異性鹼性磷酸酶、骨鈣蛋白、I型原膠原C'前肽(PICP)，總鹼性磷酸酶(參見 Comier, *Curr. Opin. in Rheu.* 7:243(1995))及血清I型原膠原N末端前肽(PINP)及/或2)骨吸收及/或破骨細胞活性之標記，包括(但不限於)吡啶啉、脫氧吡啶啉、



N-端肽、尿羥基脯胺酸、血漿抗酒石酸鹽酸性磷酸酶及半乳糖基羥基離胺酸；(參見，Comier, *id*)、血清 TRAP 5b(抗酒石酸鹽酸性磷酸酶同功異型物 5b)及血清交聯 C-端肽(sCTXI)來推斷。骨質之量亦可自體重來計算或藉由使用其他方法來計算(參見 Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 5:177-181, 1984)。此項技術中使用動物及特定動物模型來測試本發明之組合物及方法對於(例如)模擬諸如骨質疏鬆症及骨質減少之人類疾病病症的骨流失、骨再吸收、骨形成、骨強度或骨礦質化之參數的影響。該等模型之實例包括卵巢切除之大鼠模型(Kalu, D.N., *The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone and Mineral* 15:175-192 (1991)；Frost, H.M.及Jee, W.S.S. *On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. Bone and Mineral* 18:227-236 (1992)；及Jee, W.S.S.及Yao, W., *Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J. Musculoskel. Neuron. Interact.* 1:193-207 (2001))。

本發明之組合物可治療之特定病症包括發育不良，其中骨生長或發育異常且為骨質減少、骨質疏鬆症及骨流失之多種原因。該等病症之代表性實例包括軟骨發育不全、鎖骨顛骨發育不全、內生軟骨瘤病、骨纖維異常增殖症、高雪氏症(Gaucher's Disease)、低磷酸鹽性佝僂症、馬凡氏症候群(Marfan's syndrome)、多發性遺傳性骨生疣、神經纖維瘤、成骨不全症、石骨症、骨斑點症、硬化病變、假

性關節炎及化膿性骨髓炎、牙周病、抗癲癇藥誘發之骨流失、原發性及繼發性副甲狀腺功能亢進症、家族性副甲狀腺功能亢進症候群、體重下降誘發之骨流失、男性骨質疏鬆症、絕經後骨流失、骨性關節炎、腎性骨營養不良、浸潤性骨病、口腔骨流失、顎骨壞死、幼年性帕哲病(Paget's disease)、肢骨紋狀肥大、代謝性骨病、肥大細胞增生病、鐮刀形紅細胞貧血症/病、器官移植相關性骨流失、腎移植相關性骨流失、全身性紅斑性狼瘡症、強直性脊椎炎、癲癇症、幼年性關節炎性皮炎、地中海貧血、黏多醣貯積症、法布瑞氏症(fabry disease)、特納症候群(turner syndrome)、唐氏症候群(Down Syndrome)、克蘭費爾症候群(Klinefelter Syndrome)、癲瘋病、小兒股骨頭壞死症(Perthes' disease)、青少年特發性脊柱側凸、嬰幼兒發作性多系統發炎症、溫徹斯特症候群(Winchester Syndrome)、門克斯病(Menkes Disease)、威爾遜氏病(Wilson's Disease)、缺血性骨病(諸如兒童股骨頭缺血性壞死病(Legg-Calve-Perthes Disease)、侷限性移行性骨質疏鬆症)、貧血病症、類固醇導致之病症、糖皮質激素誘發之骨流失、肝素誘發之骨流失、骨髓病、壞血病、營養不良、鈣缺乏症、特發性骨質減少或骨質疏鬆症、先天性骨質減少或骨質疏鬆症、酒精中毒、慢性肝病、絕經後病況、慢性發炎性病症、類風濕性關節炎、發炎性大腸疾病、潰瘍性結腸炎、發炎性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、月經過少、閉經、妊娠、糖尿病、甲狀腺功能

亢進症、甲狀腺症、副甲狀腺症、庫欣氏病(Cushing's disease)、肢端肥大症、性腺功能低下、長期不動或失用症、反射性交感神經營養不良症候群、侷限性骨質疏鬆症、軟骨病、與關節置換相關聯之骨流失、與HIV相關聯之骨流失、與生長激素流失相關聯之骨流失、與囊性纖維變性相關聯之骨流失、骨纖維異常增殖症、與化療相關聯之骨流失、腫瘤誘發之骨流失、癌症相關骨流失、激素侵襲性骨流失、多發性骨髓瘤、藥物誘發之骨流失、神經性厭食症、與疾病相關聯之面部骨流失、與疾病相關聯之頭蓋骨骨流失、與疾病相關聯之顎骨骨流失、與疾病相關聯之顱骨骨流失及與太空飛行相關聯之骨流失。其他病症係關於與老化相關聯之骨流失，包括與老化相關聯之面部骨流失、與老化相關聯之頭蓋骨骨流失、與老化相關聯之顎骨骨流失及與老化相關聯之顱骨骨流失。

本發明之組合物亦可用於改良矯形外科程序、牙科程序、植入手術、關節置換、骨移植、骨整容手術及骨修復之結果，諸如骨折康復、骨不連合康復、延遲連合康復及面部重整。可在該程序、置換、移植、手術或修復之前、期間及/或之後投予一或多種組合物。

本發明亦提供一種包含根據本發明之至少一種抗-殼硬蛋白結合劑之診斷套組。該結合劑可為抗體。此外，該套組可視情況包含以下之一或多個：

(1)使用一或多種結合劑以供篩檢、診斷、預測、治療監控或任何該等應用之組合的說明書；



(2)抗-殼硬蛋白結合劑之經標記結合搭配物；

(3)抗-殼硬蛋白結合劑固定於其上之固相(諸如試劑帶)；及

(4)指示用於篩檢、診斷、預測或治療用途或其任何組合之調節核準的標籤或插入物。

若不提供結合劑之經標記結合搭配物，則結合劑本身可由一或多種可偵測標記(例如，化學發光、酶促、螢光或放射性部分)來標記。

提供以下實例以供說明，而非限制。

實例

實例 1

殼硬蛋白之重組表現

重組人類殼硬蛋白/SOST可購自R&D系統(Minneapolis, MN, USA；2006目錄號1406-ST-025)。此外，重組小鼠殼硬蛋白/SOST可購自R&D系統(Minneapolis, MN, USA；2006目錄號1589-ST-025)。

或者，可在適應293T或293EBNA細胞之無血清懸浮液中瞬時表現不同種類之殼硬蛋白。可對500 mL或1 L之培養物進行轉染。以下試劑及材料購自Gibco BRL(目前之Invitrogen, Carlsbad, CA)。目錄號列於括號中：無血清DMEM(21068-028)、DMEM/F12(3:1)(21068/11765)、1X胰島素-運鐵蛋白-硒補充劑(51500-056)、1X Pen Strep Glut(10378-016)、2 mM 1-麩胺醯胺(25030-081)、20 mM HEPES(15630-080)、0.01%泊洛尼克(Pluronic)F68(24040-

032)。簡言之，在4°C下，將細胞接種物($5.0-10.0 \times 10^5$ 個細胞/mL X 培養物體積)以2,500 RPM離心10分鐘以移除經調整培養基。

在4°C下，將細胞再懸浮於無血清之DMEM中且以2,500 RPM再離心10分鐘。在抽出洗滌溶液之後，將細胞再懸浮於1 L或3 L旋轉燒瓶培養物中之生長培養基[DMEM/F12(3:1)+ 1X 胰島素-運鐵蛋白-硒補充劑+ 1X Pen Strep Glut+2 mM L-麩胺醯胺+ 20 mM HEPES+0.01% 泊洛尼克F68]中。將該旋轉燒瓶培養物以125 RPM保持於磁性攪拌板上，該板放置於保持在37°C及5% CO₂之增濕恆溫箱中。將含有殼硬蛋白之全部編碼區(及終止密碼子)與緊接起始位點ATG之5'位之Kozak一致序列(例如，CCACC)的哺乳動物表現質體DNA(例如，pcDNA3.1, pCEP4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)於50 mL錐形管中與轉染試劑複合。

可在無血清之DMEM或OPTI-MEM中製備最終培養物體積之5-10%的DNA-轉染試劑複合物。可用於此目的之轉染試劑包括X-tremeGene RO-1539(Roche Applied Science, Indianapolis, IN)、FuGene6(Roche Applied Science, Indianapolis, IN)、脂質體2000(Invitrogen, Carlsbad, CA)及293質體(Invitrogen, Carlsbad, CA)。首先將1-5 µg質體DNA/mL培養物添加至無血清之DMEM中，繼而添加1-5 µl轉染試劑/mL培養物。可將複合物於室溫下培育約10-30分鐘，且隨後添加至旋轉燒瓶中之細胞中。轉染/表現可進

行4-7天，之後藉由於4°C下以4,000 RPM離心60分鐘來收穫經調整培養基(CM)。

實例2

重組殼硬蛋白之純化

如下自哺乳動物宿主細胞純化重組殼硬蛋白。所有純化製程均在室溫下進行。使用一種純化流程來純化各種殼硬蛋白，包括鼠類及人類殼硬蛋白。該純化流程使用親合性層析，繼而使用陽離子交換層析。

肝素層析

於4°C下，將哺乳動物宿主細胞經調整培養基(CM)於Beckman J6-M1離心機中以4000 rpm離心1小時以移除細胞碎片。隨後將CM上清層經由無菌0.2 µm過濾器過濾。(此時該無菌經過濾CM可視情況冷凍儲存直至純化。)若CM經冷凍，則其在以下溫度或其組合下解凍：4°C、室溫或溫水。解凍之後，將CM經由無菌0.2 µm過濾器過濾且視情況藉由使用10 kD分子量截止膜之切向流超過濾(TFF)而濃縮。將CM濃縮物經由無菌0.2 µm過濾器過濾且隨後負載至於PBS中平衡之肝素高效(肝素HP)管柱(GE Healthcare，先前之Amersham Biosciences)上。或者，可將經過濾之CM上清層直接負載至於PBS中平衡之肝素HP管柱上。

負載之後，以PBS洗滌該肝素HP管柱直至流過物在280 nm下之吸收率返回至基線(意即，在負載CM上清層之前所量測之吸收率)。隨後使用PBS中150 mM至2 M氯化鈉之線性梯度自管柱中溶離殼硬蛋白。監控溶離液在280 nm下之



吸收率且收集含有蛋白之溶離份。隨後藉由庫馬斯 (Coomassie) 染色之 SDS-PAGE 分析該等溶離份以識別含有以糖基化殼硬蛋白之尺寸遷移之多肽的溶離份。將來自管柱之適當溶離份組合以產生肝素 HP 池。

陽離子交換層析

將自肝素 HP 管柱溶離之殼硬蛋白藉由使用 SP 高效 (SPHP) 層析介質 (GE Healthcare, 先前為 Amersham Biosciences) 之陽離子交換層析進一步純化。將肝素 HP 池藉由使用 10,000 MWCO 膜 (Pierce Slide-A-Lyzer) 之透析緩衝交換於 PBS 中。隨後將經透析之肝素 HP 池負載至於 PBS 中平衡之 SPHP 管柱上。負載之後, 以 PBS 洗滌管柱直至流過物在 280 nm 下之吸收率返回至基線。隨後使用 PBS 中 150 mM 至 1 M 氯化鈉之線性梯度自 SPHP 管柱中溶離殼硬蛋白。監控溶離液在 280 nm 下之吸收率且逐份收集經溶離之殼硬蛋白。隨後藉由庫馬斯染色之 SDS-PAGE 分析該等溶離份以識別含有以糖基化殼硬蛋白之尺寸遷移之多肽的溶離份。將來自管柱之適當溶離份組合以產生 SPHP 池。

調配

純化之後, 藉由使用 10,000 MWCO 膜 (Pierce Slide-A-Lyzer) 之透析於 PBS 中調配 SPHP 池。若需要濃縮殼硬蛋白, 則使用具有 10,000 MWCO 膜之離心裝置 (Amicon Centricon 或 Centriprep)。調配之後, 將殼硬蛋白經由無菌 0.2 μ m 過濾器過濾且於 4°C 儲存或冷凍。

實例 3

肽結合ELISA

基於大鼠殼硬蛋白之已知胺基酸序列(SEQ ID NO: 98)合成一系列重疊肽(各肽長度約為20-25個胺基酸)。設計該等肽以使其均含有經還原之半胱胺酸殘基；在其序列中尚未含有半胱胺酸之各肽的C-末端包括額外之半胱胺酸。此使得該等肽在含有1 mM EDTA之磷酸緩衝生理食鹽水(PBS: pH 6.5)中，在1 $\mu\text{g/ml}$ 之濃度下，使用市售之氫硫基結合板(Costar)，可藉由共價偶合而結合至分析板上。在室溫下培育1小時之後，將該等板以含有0.5%吐溫(Tween)20之PBS洗滌三次。將該等板藉由於室溫下以含有0.5%魚皮明膠(Sigma)之PBS溶液培育30分鐘而阻斷且隨後於含有0.5%吐溫20之PBS中洗滌三次。

將待測試之抗體於含有0.5%魚皮明膠之PBS中稀釋至1 $\mu\text{g/ml}$ 且與室溫下以經肽塗覆之板培育1小時。將過量抗體以PBS, 0.5%吐溫20洗滌三次而移除。隨後將該等板以共軛至辣根過氧化物酶(於含有0.5%吐溫20之PBS中適當稀釋)且可結合至感興趣抗體之適當第二抗體培育。隨後將該等板洗滌三次：以含有0.5%吐溫20之PBS洗滌一次，且以PBS洗滌兩次。最後將該等板於室溫下以辣根過氧化物酶層析基質(TMB-穩定終止劑，RDI)培育5分鐘，以酸終止成色顯影，且量測450 nm下板之光學密度。

材料

Costar氫硫基結合板(VWR # 29442-278)

塗覆緩衝劑：1X PBS PH 6.5+1 mM EDTA

阻斷緩衝劑：1X PBS+0.5%魚皮明膠(CS之PBS；Sigma# G 7765之FSG)

洗滌緩衝劑：1X PBS+0.5%吐溫20

大鼠殼硬蛋白肽

抗體樣本：瞬時Ab、純化重組Ab、兔血清，等

適當第二Ab：山羊-抗-兔/小鼠-HRP(Jackson Immuno Research，115-036-072)

TMB-穩定終止劑(RDI# RDI-TMBSX-1L)

0.5M HCl

方法如下：

1. 100 μ l/孔之於1X PBS PH 6.5+1 mM EDTA中稀釋為1 μ g/ml之大鼠殼硬蛋白肽塗覆板。於室溫下培育板1小時。(應在開啟30分鐘內使用板)。
2. 以洗滌緩衝劑洗滌板3次。
3. 以每孔200 μ l阻斷緩衝劑阻斷板。於室溫下培育板30分鐘。
4. 如(2)中所述重複洗滌。
5. 以50 μ l/孔之於阻斷緩衝劑中稀釋之樣本培育板-血清滴定自1:100開始；瞬時重組Ab使用純液；經純化重組Ab使用1 μ g/ml(所有樣本均重複兩次)。於室溫下培育板1 h。
6. 如(2)中所述洗滌板。
7. 以50 μ l/孔之於阻斷緩衝劑中稀釋為1:1600之適當第二抗體(HRP標記)培育板。於室溫下培育板1小時。



8. 以洗滌緩衝劑洗滌板一次，以PBS洗滌兩次。
9. 於室溫下，以50 μ l/孔之TMB培育板5分鐘。
10. 以50 μ l/孔之0.5M HCl終止反應。
11. 在450 nm波長下讀板。

如上文所述篩檢以下肽序列：

QGWQAFKNDATEIIPGLREYPEPP(SEQ ID NO : 82)
 TEIIPGLREYPEPPQELENN(SEQ ID NO : 83)
 PEPPQELENNQTMNRAENGG(SEQ ID NO : 84)
 ENGGRPPHHPYDTKDVSEYS(SEQ ID NO : 85)
 CRELHYTRFVTDGP(SEQ ID NO : 86)
 CRELHYTRFVTDGPSRSAKPVTELV(SEQ ID NO : 87)
 CRSAKPVTELVSSGQSGPRARLL(SEQ ID NO : 88)
 CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR(SEQ ID NO : 89)
 RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV(SEQ ID NO : 90)
 PGGAAPRSRKVRLVAS(SEQ ID NO : 91)
 KRLTRFHNQSELKDFGPETARPQ(SEQ ID NO : 92)
 IPDRYAQRVQLLSPGG(SEQ ID NO : 93)
 SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR(SEQ ID NO : 94)
 KGRKPRPRARGAKANQAELENAY(SEQ ID NO : 95)
 PNAIGRVKWWRPNGPDFR(SEQ ID NO : 96)
 KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV(SEQ ID NO : 97)。

高親合力中和抗體(Ab-19)結合至以下兩種重疊肽序列：
 PNAIGRVKWWRPNGPDFR(SEQ ID NO : 96) 及
 KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO : 97)。



此程序允許識別與表觀線性抗原決定基反應之抗體的抗原決定基。含有所有或部分抗體結合位點之肽將結合抗體且因此得以偵測。

實例 4

人類殼硬蛋白抗原決定基之識別

殼硬蛋白結構

成熟形式(移除訊號肽)人類殼硬蛋白為190個胺基酸之蛋白(圖8)。圖9展示具有N-末端臂(自N-末端Q至半胱胺酸1)及C-末端臂(自半胱胺酸8至末端Y)之殼硬蛋白的大體結構示意圖。夾在該兩臂之間者為胱胺酸結結構及命名為環1、環2及環3的三個環。殼硬蛋白中之四個二硫鍵為序列位置57之Cys1與序列位置111之Cys5的連接(稱為C1-C5)，序列位置71之Cys2與序列位置125之Cys6的連接(稱為C2-C6)，序列位置82之Cys3與序列位置142之Cys7的連接(稱為C3-C7)，序列位置86之Cys4與序列位置144之Cys8的連接(稱為C4-C8)。經由C3-C7及C4-C8二硫鍵形成八員環結構。該環結構連同穿過該環之C1-C5二硫鍵一起形成典型之胱胺酸-結。C2-C6並非胱胺酸結之部分，其產生兩個大環結構，即靠近之環1(殘基57至82)及環3(殘基111至142)。環2自C4(殘基86)至C5(殘基111)。

實驗

用於表徵抗-殼硬蛋白單株抗體所結合之抗原決定基的通用方法包括，以不同蛋白酶將人類殼硬蛋白分段為肽，判定各種人類殼硬蛋白肽之序列，分離該等肽且使用基於

Biacore之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"來測試其各自結合至特定單株抗體的能力。所得數據使得可確定結合抗原決定基之位置。

使肽消化物經受HPLC肽定位；收集個別峰，且藉由基質輔助雷射脫附質譜法(MALDI-MS)及電噴霧電離LC-MS(ESI-LC-MS)分析及/或藉由N-末端測序來識別及定位該等肽。使用逆相C8管柱(內徑2.1 mm x 長度15 cm)進行該等研究之所有HPLC分析。以0.05%三氟乙酸(固相A)至0.05%三氟乙酸中之90%乙腈的線性梯度進行HPLC肽定位。以0.2 ml/min之流速經50分鐘顯影管柱。

胰蛋白酶及AspN內蛋白酶消化

將成熟形式人類殼硬蛋白以胰蛋白酶(其在精胺酸及離胺酸之後裂解)或以AspN消化。在37℃下，將0.5-1.0 mg/ml之約200 µg殼硬蛋白於PBS(pH 7.2)中以8 µg胰蛋白酶或AspN培育20小時。

胰蛋白酶消化

胰蛋白酶消化物之HPLC層析產生若干個主峰(圖10A)。對胰蛋白酶消化之後自HPLC回收之肽峰進行序列分析。亦對肽消化物進行在線ESI LC-MS分析以確定由HPLC分離之肽的準確質量。因此確定肽峰中所存在之肽的身份(圖11)。圖13展示各種肽序列(T19.2, T20, T20.6, T21-22)沿殼硬蛋白序列之比對。每一T後之數字(例如，T19.2)反映滯留時間。T19.2含有由C2-C6二硫鍵連接之兩個肽(一個來自環1且另一個來自環3)。T20含有由胱胺酸結結構保持在



一起之兩個肽，完整之環1及3由C2-C6二硫鍵保持在一起且缺失大部分環2。T20.6含有由胱氨酸結構保持在一起之四個序列，但缺失部分環1及3(T19.2部分)且缺失大部分環2。T21-22幾乎與T20一致，但在環2區域中具有3個額外之胺基酸。

AspN消化

AspN消化物之HPLC層析產生若干個主峰(圖10B)。對自HPLC回收之肽峰進行序列分析。亦對肽消化物進行在線ESI LC-MS分析以確定由HPLC分離之肽的準確質量。因此確定AspN消化之肽峰中所存在之肽的身份(圖12)。圖14展示各種肽序列(AspN14.6, AspN18.6, AspN22.7-23.5)沿殼硬蛋白序列之比對。每一AspN後之數字(例如，AspN18.6)反映滯留時間。AspN14.6含有來自殼硬蛋白之N-及C-末端臂的三個短肽，而AspN18.6為來自殼硬蛋白之N-末端臂的較大肽。AspN22.7-23.5含有104個胺基酸之單一肽片段，其包括所有八個半胱氨酸(四個二硫鍵)、胱氨酸結及所有環1、2及3。

表徵抗原決定基之策略為使用該等各種胰蛋白酶及AspN所產生之人類殼硬蛋白肽且判定何種肽仍可由各種抗體(Ab-A、Ab-B、Ab-C及Ab-D)來結合。特定而言，此係基於Biacore之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"來測試，其中在各個不同分離之胰蛋白酶及AspN HPLC肽部片存在或不存在之情況下判定特定單株抗體與固定在Biacore晶片上之人類殼硬蛋白的結合。在無任何競



爭肽存在下，特定單株抗體可結合至晶片上之人類殼硬蛋白且產生共振單元(RU)反應。以溶液中之完整人類殼硬蛋白預培育特定單株抗體，繼而測試與晶片之結合，表明Mab與溶液中人類殼硬蛋白之結合阻止Mab與晶片上人類殼硬蛋白之結合，因此證實該競爭分析之通用原理。

對於各肽，個別重複該通用程序。強烈之RU反應可用以指示經測試之特定肽不可結合溶液中之Mab(因此Mab自由結合至已固定於晶片上之人類殼硬蛋白)。相反，無強烈之RU反應表明Mab可結合溶液中之殼硬蛋白肽。使用該等與已知身份之各種殼硬蛋白肽偶合之結合搭配物來判定由抗-殼硬蛋白抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C及Ab-D所結合之殼硬蛋白的抗原決定基。

基於Biacore之人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析人類殼硬蛋白表面之製備：

根據產商說明，進行將成熟形式人類殼硬蛋白固定於BIAcore感應器晶片(CM5)表面。簡言之，藉由注射60 μ L含有0.2 M N-乙基-N'-(二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺(EDC)及0.05 M N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)之混合物來活化感應器晶片表面上之羧基。將人類殼硬蛋白於pH 4.0，濃度為20 μ g/mL之10 mM乙酸鈉中稀釋，繼而沿活化CM5表面注射。藉由注射60 μ L 1 M乙醇胺來失活表面上之過量反應性基團。對於人類殼硬蛋白表面而言，最終固定水平為約5000個共振單元(RU)。亦於感應器晶片上製備空白之假偶合參考表面。



結合特異性分析：

無氯化鈣或氯化鎂之1X磷酸鹽緩衝生理食鹽水購自Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA。牛血清白蛋白、V部分、游離IgG購自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO。將各Mab(2 nM)於樣本緩衝劑(1X PBS+0.005% P-20+0.1 mg/mL BSA)中以20 nM人類殼硬蛋白或特定人類殼硬蛋白肽(注意：AspN14.6中具有3個未連接之肽)單獨培育，之後沿固定之人類殼硬蛋白表面注射。樣本注射之流速為5 μ L/min，繼而使用pH 2.0，30 μ L/min之於8 mM甘胺酸中之1 M NaCl進行表面再生歷時30秒鐘。使用BIA評估3.2來分析數據，且呈現於圖 15(Ab-A)、圖 16(Ab-B)、圖 17(Ab-C)及圖 18(Ab-D)中。

環2及T20.6抗原決定基：

兩種代表性抗體(Ab-A及Ab-B)之殼硬蛋白肽結合圖案實際上一致(圖 15及圖 16)且展示該兩種抗體僅可結合AspN22.7-23.5肽。AspN22.7-23.5與所有其他殼硬蛋白肽之間之唯一區別在於AspN22.7-23.5含有完整環2。此展示Ab-A及Ab-B結合殼硬蛋白之環2區域，因此界定環2抗原決定基(圖 19A)。Ab-C及Ab-D之殼硬蛋白肽結合圖案實際上彼此一致(圖 17及圖 18)，但與Ab-A及Ab-B所發現之結合圖案完全不同。在此實例所測試之肽中，Ab-C及Ab-D可結合之小型肽為T20.6肽。此結果界定T20.6抗原決定基(圖 19B)。

蛋白酶保護分析：

該分析之通用原理為 Mab 與殼硬蛋白之結合可導致對於某些特異性蛋白酶裂解位點之保護且該資訊可用於確定 Mab 結合之殼硬蛋白區域。

"T20.6 衍生物 1(胱胺酸結+4個臂)" 抗原決定基：

圖 20 展示人類殼硬蛋白 Ab-D 複合物之 HPLC 肽圖 (圖 20A：如上文所述在以胰蛋白酶消化之前，以與 Ab-D 1:1 之莫耳比率預培育人類殼硬蛋白) 及單獨人類殼硬蛋白之 HPLC 肽圖 (圖 20B：如上文所述以胰蛋白酶消化人類殼硬蛋白)。圖 20A 中 T19.2 及 T20.6 之肽峰展示與圖 20B 相比其各自峰高之明顯降低。此峰高之降低伴隨肽 T20 及 T21-22 之峰高的增加。該等數據表明，當 Ab-D 預結合至殼硬蛋白時，在 Ab-D 不存在之情況下由胰蛋白酶裂解以產生肽 T19.2 及 T20.6 之環 1 及環 3 中的鹼性胺基酸殘基可抵抗胰蛋白酶之裂解。T20、T20.6 及 T21-22 之存在表明，當 Ab-D 預結合至殼硬蛋白時，環 2 仍可有效裂解。該等數據表明 Ab-D 結合至 T20.6 抗原決定基之環 1 及環 3 側，因此界定圖 21 中所示之較小 "T20.6 衍生物 1(胱胺酸結+ 4 個臂)" 抗原決定基。

實例 5

抗-殼硬蛋白單株抗體於小鼠中之活體內測試

自 Charles River Laboratories(Raleigh, NC) 獲得四週大之 BDF1 雄性小鼠且將其置於清潔籠中，每籠五隻動物。室溫保持在 68 至 72°F 之間，且相對濕度保持在 34 至 73% 之間。置放籠子之實驗室具有 12-小時白天/黑夜循環且滿足



所有 AAALAC 規格。每天一次對所有研究小鼠進行臨床觀察。

將純化抗-殼硬蛋白單株抗體(圖1之Ab-A、圖2之Ab-B、圖3之Ab-C、圖4之Ab-D)於無菌杜貝卡氏(Dulbecco)磷酸鹽緩衝食鹽水中稀釋。以每公克體重21 μ l對小鼠經皮下注射抗-殼硬蛋白抗體或PBS媒劑，以25 mg/kg之量每週兩次(週一及週四)。將人雷PTH(1-34)於PTH緩衝劑(0.001 N HCl、0.15 M NaCl、2% BSA)中稀釋，且以100 μ g/kg作為陽性對照，每週五次(週一、週二、週三、週四、週五)以每公克體重21 μ l經皮下給藥(圖5及6)。，每組小鼠數在圖5及6中為N=5，且在圖7中為N=6。

PIXImus活體內骨密度計

每週以GE/Lunar Medical Systems, Madison, WI之PIXImus2系統，藉由周邊雙能X-射線吸收法(pDEXA)來測定近端脛骨幹骺端及腰椎之骨礦物質密度(BMD)。放置25 mm²之感興趣區域(ROI)以包括近端關節表面、骨骺及脛骨幹骺端之近端。放置感興趣區域(ROI)以包括腰椎(L1-L5)。分析近端脛骨及腰椎區域以確定總骨礦物質密度。報導組平均值之 $\pm$ 標準偏差且與媒劑處理組比較以供統計分析。

統計分析

使用Dunnett及Tukey-Kramer(對於BMD數據使用MS Excel及JMP v. 5.0)進行統計分析。當P值小於0.05 ($P < 0.05$)時，認為各數據組之組平均值顯著不同。

抗體之殼硬蛋白中和活性

對於各 Ab-A(圖 5)、Ab-B(圖 5)、Ab-C(圖 6)及 Ab-D(圖 7)可見，與媒劑相比 BMD 之統計學上的顯著增加表明該四種抗體為殼硬蛋白中和抗體。此外，該數據展示，對於結合小鼠殼硬蛋白之抗-殼硬蛋白抗體而言，如上文所述對於小鼠之處理及分析可用於識別殼硬蛋白中和抗體。

實例 6

阻斷抗體與人類殼硬蛋白結合之抗體的篩檢分析

使用標準胺偶合化學將人類殼硬蛋白偶合至 CM5 Biacore 晶片以產生經殼硬蛋白塗覆之表面。將殼硬蛋白之 3 00 個共振單元偶合至該表面。

將待測試之抗體於 HBS-EP 緩衝劑(為 10 mM HEPES pH 7.4、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.005%(v/v)界面活性劑 P20)中稀釋至 200 $\mu\text{g/ml}$ 之濃度且隨後以一比一之莫耳比(基於結合位點)混合以產生測試混合物。因此該測試混合物含有濃度均為 100 $\mu\text{g/ml}$ (基於結合位點之 1.3 μM)之每一抗體。亦製備僅含有測試混合物中之每種抗體的單獨溶液。該等溶液含有在 HBS-EP 緩衝劑中濃度為 100 $\mu\text{g/ml}$ (基於結合位點之 1.3 μM)之個別抗體。

以 10 $\mu\text{L/min}$ 之流速使 20 μL 測試混合物通過經殼硬蛋白塗覆之晶片且記錄結合量。隨後以兩次 30 mM HCl 之 60 秒鐘脈衝來處理晶片以移除所有結合抗體。隨後使僅含有測試混合物之抗體之一的溶液(基於結合位點，在與測試混合物相同之緩衝劑中為 1.3 μM)以與測試混合物相同之方式通過晶片且記錄結合量。再次處理晶片以移除所有結合抗

體且最後使僅含有測試混合物之另一種抗體的溶液(基於結合位點，在與測試混合物相同之緩衝劑中為1.3 μM)通過晶片且記錄結合量。

下表展示對一系列不同抗體交叉阻斷分析之結果。表中各方塊中之值代表當表之頂列所指示之抗體(基於結合位點，1.3 μM)或緩衝劑與表之第一行所指示之抗體(基於結合位點，1.3 μM)或緩衝劑混合時，所觀察之結合量(以RU計)。

	緩衝劑	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
緩衝劑	-0.5	693	428.5	707.3	316.1	649.9
Ab-4	687.7	795.1	1018.2	860.5	869.3	822.5
Ab-13	425.6	1011.3	442.7	1108.4	431.9	1042.4
Ab-A	692.4	833.1	1080.4	738.5	946.2	868.1
Ab-3	305.5	845.1	428.2	952.2	344.4	895.7
Ab-19	618.1	788.6	1022.5	863.3	891.5	658.7

使用對於上表中每一抗體組合之平均結合值(以RU計)(因為每一組合出現兩次)，可能計算每一抗體組合所展示之理論結合百分數。理論結合計算為每一測試混合物組份單獨分析時(意即，抗體及緩衝劑)之平均值的總和。

	緩衝劑	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
緩衝劑						
Ab-4			90.75	60.45	85.4	60.75
Ab-13				96.9	58.0	97.0
Ab-A					93.5	65.0
Ab-3						94.4
Ab-19						

由以上數據明顯可見，Ab-4、Ab-A與Ab-19互相交叉阻斷。類似地，Ab-13與Ab-3互相交叉阻斷。

實例 7



基於ELISA之交叉阻斷分析

此實例中所用之液體體積為一般用於96孔板ELISA中之彼等體積(例如, 50-200 μl /孔)。在該實例中, 假設Ab-X及Ab-Y具有約145 Kd之分子量且每抗體分子具有2個殼硬蛋白結合位點。將抗-殼硬蛋白抗體(Ab-X)塗覆(例如, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之50 μl)至96孔ELISA板[例如, Corning 96孔EIA/RIA平底微定量盤(產品號3590), Corning Inc., Acton, MA]上歷時至少一小時。在此塗覆步驟之後, 移除抗體溶液, 將板以洗滌溶液(例如, PBS及0.05%吐溫20)洗滌一次或兩次, 且隨後使用適當阻斷溶液(例如, PBS、1% BSA、1%山羊血清及0.5%吐溫20)及此項技術中已知之製程阻斷。隨後將阻斷溶液自ELISA板移除, 且將測試其交叉阻斷經塗覆抗體之能力的第二種抗-殼硬蛋白抗體(Ab-Y)於阻斷溶液中過量(例如10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之50 μl)添加至ELISA板之適當孔中。此後, 隨後向適當孔中添加有限量(例如, 10 ng/ml之50 μl)之阻斷溶液中之殼硬蛋白, 且將該板於室溫下伴隨震盪培育至少一小時。然後將該板以洗滌溶液洗滌2-4次。向ELISA板中添加適當量之阻斷溶液中之殼硬蛋白偵測試劑[例如, 已與適當量之抗生蛋白鏈菌素-辣根過氧化物酶(HRP)共軛物預複合之經結合生物素抗-殼硬蛋白多株抗體], 且於室溫下培育至少一小時。隨後將該板以洗滌溶液洗滌至少4次且以適當試劑[例如, HRP基質, 諸如TMB(比色)或各種HRP發光基質]顯影。用於分析之背景訊號界定為在含有經塗覆抗體(在此情況下為Ab-

X)、第二種溶液相抗體(在此情況下為Ab-Y)、僅含殼硬蛋白緩衝劑(意即，無殼硬蛋白)及殼硬蛋白偵測試劑之孔中所獲得之訊號。用於分析之陽性對照訊號界定為在含有經塗覆抗體(在此情況下為Ab-X)、僅含第二種溶液相抗體緩衝劑(意即，無第二種溶液相抗體)、殼硬蛋白及殼硬蛋白偵測試劑之孔中所獲得之訊號。ELISA分析需以此方式進行以使得陽性對照訊號至少為背景訊號之6倍。

為避免由選擇何種抗體用作塗覆抗體及何種抗體用作第二種(競爭)抗體所導致之任何人為因素(例如，Ab-X與Ab-Y之間對於殼硬蛋白顯著不同之親合力)，需要以以下兩種形式進行交叉阻斷分析：

1)形式1，其中Ab-X為塗覆於ELISA板上之抗體且Ab-Y為溶液中之競爭抗體；

及

2)形式2，其中Ab-Y為塗覆於ELISA板上之抗體且Ab-X為溶液中之競爭抗體。

若在形式1或形式2中，與在無溶液相抗-殼硬蛋白抗體(意即，陽性對照孔)存在下所獲得之殼硬蛋白偵測訊號相比，該溶液相抗-殼硬蛋白抗體可導致殼硬蛋白偵測訊號(意即，由經塗覆抗體所結合之殼硬蛋白之量)降低60%至100%，特定言之為70%至100%，且更特定言之為80%至100%，則將Ab-X及Ab-Y界定為交叉阻斷。

在ELISA中使用經標記殼硬蛋白變體之情況下，諸如N-末端His-標記之殼硬蛋白(R&D Systems, Minneapolis, MN,

USA；2005目錄號1406-ST-025)，則適當類型之殼硬蛋白偵測試劑將包括經HRP標記之抗-His抗體。除使用N-末端His-標記之殼硬蛋白以外，亦可使用C-末端His-標記之殼硬蛋白。此外，在此基於ELISA之交叉阻斷分析中，可使用此項技術中已知之各種其他標記及標記結合蛋白組合(例如，HA標記抗-HA抗體；FLAG標記抗-FLAG抗體；生物素標記抗生蛋白鏈菌素)。

實例 8

用於識別可拮抗殼硬蛋白活性之藥劑在以細胞為基礎之礦質化分析

誘發

在培養物中由骨母細胞系細胞(原生細胞或細胞株)之礦質化用作骨形成之活體外模型。礦質化歷經約一至六週而發生，以由一或多種分化劑誘發骨母細胞系細胞分化而開始。各事件之總順序包括細胞增殖、分化、細胞外基質產生、基質成熟及最終礦物質沉積，該沉積係指磷酸鈣之結晶及/或沉積。以細胞增殖及分化起始，且以礦物質沉積結束之此事件順序在本文中稱為礦質化。鈣(礦物質)之量測值為該分析之輸出量。

礦物質之沉積具有強烈之生物物理特徵，因為礦物質種子"一旦開始形成，將沉積於整個培養物中之礦物質總量有時可相當快速沉積，諸如在此後之數天內。培養物中礦物質沉積之時序及程度部分受到所用特定骨母細胞系細胞/細胞株、生長條件、分化劑選擇及細胞培養基中所用

特定血清批號之影響。對於骨母細胞系細胞/細胞株礦質化培養物而言，應測試來自一個以上供應商之至少八至十五個批次之血清以便鑒別出允許發生礦質化之特定血清批次。

經由在分化劑存在下生長後，MC3T3-E1細胞(Sudo H等人，*In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria*. J. Cell Biol. 96:191-198)及原始細胞株之次純系在培養物中可形成礦物質。該等次純系包括MC3T3-E1-BF(Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. *Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle*. J Biol Chem 275:19992-20001)。

殼硬蛋白中和抗體之鑒別

使用MC3T3-E1-BF細胞進行礦質化分析。使用抗壞血酸及B-甘油磷酸鹽以誘發MC3T3-E1-BF細胞分化，導致礦物質沉積。96-孔形式之特定篩檢實驗程序包括於週三塗覆細胞，繼而在12天之時期內進行七次培養基改變(如下文進一步描述)，其中大多數礦物質沉積發生在最後約十八個小時內(例如，週日晚至週一)。對於任何給定之處理而言，使用3個孔(N=3)。礦物質沉積之特定時序及程度可部分視所用之特定血清批號而變化。如細胞培養實驗之技術中通常所熟知，對照實驗將說明該等變數。

在該分析系統中，殼硬蛋白抑制導致且包括礦物質沉積

之一或多種事件順序(意即，殼硬蛋白抑制礦質化)。可中和殼硬蛋白抑制活性之抗-殼硬蛋白抗體允許培養物在殼硬蛋白存在下之礦質化，以使得與僅含殼硬蛋白(意即，無抗體)之處理組中所量測之鈣量相比，其磷酸鈣(量測為鈣)之沉積具有統計學上顯著之增加。對於統計分析(使用MS Excel及JMP)而言，使用單因子變異數分析(1-way-ANOVA)，繼而使用唐那氏(Dunnett)比較來判定各組之間的差異。當P值小於0.05($P < 0.05$)時，認為各數據組之組平均值顯著不同。進行該分析之代表性結果展示於圖22中。在無重組小鼠殼硬蛋白存在下，導致且包括礦物質沉積之事件順序正常進行。各處理組之鈣含量展示為平均值±平均值之標準差(SEM)。在此例示性實驗中，鈣分析之鈣含量為約31 $\mu\text{g/ml}$ 。然而，添加重組小鼠殼硬蛋白導致對於礦質化之抑制，且鈣降低了約85%。與僅含殼硬蛋白組相比，連同重組殼硬蛋白一起添加抗-殼硬蛋白單株抗體Ab-19或Ab-4導致礦物質沉積之統計學上顯著之增加，因為殼硬蛋白之抑制活性由任一種抗體而中和。此實驗之結果表明Ab-19及Ab-4為殼硬蛋白中和單株抗體(Mab)。

圖23展示使用重組人類殼硬蛋白及兩種人化抗-殼硬蛋白Mab之極為類似之結果。圖24亦展示如所指示之使用重組人類殼硬蛋白及小鼠及人化抗-殼硬蛋白Mab之極為類似之結果。

圖22、23及24中所示之用於該等實驗之抗體具有約145 Kd之分子量且每一抗體分子具有2個殼硬蛋白結合位點。

下文詳細描述MC3T3-E1-BF細胞培養實驗程序。

試劑及培養基

試劑	公司	目錄號
α -MEM	Gibco-Invitrogen	12571-048
抗壞血酸	Sigma	A4544
β -甘油磷酸鹽	Sigma	G6376
100X PenStrep麩胺醯胺	Gibco-Invitrogen	10378-016
二甲基亞砷(DMSO)	Sigma	D5879或D2650
胎牛血清(FBS)	Cansera	CS-C08-500(批號SF50310)
或胎牛血清(FBS)	TerraCell Int.	CS-C08-1000A(批號SF-20308)

α -MEM通常生產為具有1年之截止日期。對於細胞培養而言，使用不超過生產日期後6個月之 α -MEM。

膨脹培養基(α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu)如下製備：

將500 ml瓶之FBS解凍且經由0.22微米過濾器無菌過濾。

將100 ml該FBS添加至1公升 α -MEM中，繼而添加10 ml之100x PenStrep麩胺醯胺。將未使用之FBS等分且再冷凍以供後續使用。

分化培養基(α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu+50 μ g/ml抗壞血酸+10 mM β -甘油磷酸鹽)如下製備：

藉由補充100 ml如下之含有抗壞血酸及 β -甘油磷酸鹽之膨脹培養基來製備100 ml分化培養基：

	儲備濃度 (見下文)	體積	最終濃度
抗壞血酸	10 mg/ml	0.5 ml	100 μ g/ml(50 μ g/ml+50 μ g/ml)
β -甘油磷酸鹽	1 M	1.0 ml	10 mM



僅在分化培養基預備用於細胞培養當天藉由補充膨脹培養基來製備分化培養基。分化培養基中抗壞血酸之最終濃度為100 $\mu\text{g/ml}$ ，因為 α -MEM已含有50 $\mu\text{g/ml}$ 之抗壞血酸。製備抗壞血酸儲備溶液(10 mg/ml)且等分以供在 -80°C 下冷凍。每一等分試樣僅使用一次(意即，不再冷凍)。製備 β -甘油磷酸鹽儲備溶液(1 M)且等分以供在 -20°C 下冷凍。將各等分試樣冷凍且解凍最多5次，之後丟棄。

用於MC3T3-E1-BF細胞膨脹之細胞培養物

在 37°C 及5% CO_2 下進行細胞培養。為篩檢殼硬蛋白中和抗體之目的生產細胞庫。如下建立細胞庫：

將一瓶冷凍MC3T3-E1-BF細胞於 37°C 水浴中藉由攪拌而解凍。將經解凍細胞放入50 ml管中之10 ml膨脹培養基(α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu)中且溫和旋轉5分鐘。隨後將該等細胞再懸浮於4 ml之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu中。在使用錐蟲藍及血球計測定細胞數目之後，在一T175燒瓶中將 1×10^6 個細胞塗覆於50 ml之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu培養基中。

當該繼代長滿時(約7天)，將該等細胞以胰蛋白酶/EDTA(0.05%胰蛋白酶、0.53 mM EDTA)胰蛋白酶化，溫和旋轉5分鐘且隨後再懸浮於5 ml之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu中。在使用錐蟲藍及血球計測定細胞數目之後，在每一T175燒瓶中將細胞以 1×10^6 個細胞塗覆於50 ml之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu培養基中。此時用於塗覆之T175燒瓶數目取決於可提供之細胞總數及用於下一繼

代所需之燒瓶數目。將多餘細胞以 $1-2 \times 10^6$ 個活細胞/ml 冷凍於 90% FBS/10% DMSO 中。

當該繼代長滿時(約 3-4 天)，將該等細胞以胰蛋白酶/EDTA(0.05% 胰蛋白酶、0.53 mM EDTA)胰蛋白酶化，溫和旋轉 5 分鐘且隨後再懸浮於 5 ml 之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu 中。在使用錐蟲藍及血球計測定細胞數目之後，在每一 T175 燒瓶中將細胞以 1×10^6 個細胞塗覆於 50 ml 之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu 培養基中。此時用於塗覆之 T175 燒瓶數目取決於可提供之細胞總數及用於下一繼代所需之燒瓶數目。將多餘細胞以 $1-2 \times 10^6$ 個活細胞/ml 冷凍於 90% FBS/10% DMSO 中。

當該繼代長滿時(約 3-4 天)，將該等細胞以胰蛋白酶/EDTA(0.05% 胰蛋白酶、0.53 mM EDTA)胰蛋白酶化，溫和旋轉 5 分鐘且隨後再懸浮於 5 ml 之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu 中。在使用錐蟲藍及血球計測定細胞數目之後，在每一 T175 燒瓶中將細胞以 1×10^6 個細胞塗覆於 50 ml 之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu 培養基中。此時用於塗覆之 T175 燒瓶數目取決於可提供之細胞總數及用於下一繼代所需之燒瓶數目。將多餘細胞以 $1-2 \times 10^6$ 個活細胞/ml 冷凍於 90% FBS/10% DMSO 中。

當該繼代長滿時(約 3-4 天)，將該等細胞以胰蛋白酶/EDTA(0.05% 胰蛋白酶、0.53 mM EDTA)胰蛋白酶化，溫和旋轉 5 分鐘且隨後再懸浮於 5 ml 之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu 中。在使用錐蟲藍及血球計測定細胞數目之

後，將細胞以 $1-2 \times 10^6$ 個活細胞/ml 冷凍於 90% FBS/10% DMSO 中。該冷凍細胞之"最終繼代"為用於篩檢分析之繼代。

用於礦質化 MC3T3-E1-BF 細胞之細胞培養物

在 37°C 及 5% CO₂ 下進行細胞培養。在礦質化細胞培養物程序期間需要使溫度及 % CO₂ 波動最小化。此可藉由最小化在飼養期間板在恆溫箱外所消耗之時間，亦及藉由最小化在礦質化細胞培養物程序期間恆溫箱門開啟及關閉的次數來達成。就此而言，具有專門用於指示礦質化細胞培養物之組織培養物恆溫箱(且因此無需超過必要之開啟及關閉)可為有益的。

將如上文所述製備之適當數目之"最終繼代"小瓶於 37°C 水浴中藉由攪拌而解凍。將經解凍細胞放入 50 ml 管中之 10 ml 膨脹培養基(α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu)中且溫和旋轉 5 分鐘。隨後將該等細胞再懸浮於 4 ml 之 α -MEM/10% FBS/PenStrepGlu 中。在使用錐蟲藍及血球計測定細胞數目之後，在經膠原蛋白 I 塗覆之 96-孔板(Becton Dickinson Labware，目錄號 354407)上，將 2500 個細胞塗覆於每孔之 200 微升膨脹培養基中。

為避免礦質化板緣效應，細胞不塗覆於所有圍繞板之最外列/行中。相反，將 200 微升 PBS 添加至該等孔中。

例示性細胞培養程序

在以下程序中，將塗覆細胞之起始日指定為週三。若使用不同之工作日作為塗覆細胞之起始日，則此日將引發如



下文所示之在整個製程期間移除及添加培養基之日程表。例如，若在週二塗覆細胞，則在第一個週五及週六，及第二個週五及週六均不應移除及添加培養基。以週二起始，則將在最後之週日製備用於鈣分析之板。

週三將細胞以2500個細胞塗覆於200 μ l之膨脹培養基中。

週四移除所有膨脹培養基且添加200 μ l分化培養基。

週五移除100 μ l培養基且添加100 μ l新鮮分化培養基。

週一移除100 μ l培養基且添加100 μ l新鮮分化培養基。

週二移除100 μ l培養基且添加100 μ l新鮮分化培養基。

週三移除100 μ l培養基且添加100 μ l新鮮分化培養基。

週四移除100 μ l培養基且添加100 μ l新鮮分化培養基。

週五移除100 μ l培養基且添加100 μ l新鮮分化培養基。

在下一週一，如下製備用於鈣分析之板：

將板以10 mM Tris、HCl pH 7-8洗滌各次。

在通風櫥中操作，每孔添加200 μ l之0.5 N HCl。隨後將板於-80°C下冷凍。

剛好在量測鈣之前，使板冷凍-解凍兩次，且隨後使用多道移液管研磨以分散板中之內容物。隨後使板之內容物於4°C下沉降30分鐘，此時移除適當量之上清層以便使用市售鈣套組來量測鈣。例示性及非限制性套組為Calcium(CPC)Liquicolor，目錄號0150-250，Stanbio Laboratory, Boerne, TX。

在此基於細胞之分析中，殼硬蛋白抑制導致且包括礦物

質沉積之一或多個事件順序(意即，殼硬蛋白抑制礦質化)。因此，在其中特定細胞培養實驗中包括殼硬蛋白之實驗中，在開始第一個週四及其後每隔一個飼養日向培養基中添加重組殼硬蛋白。在其中測試抗-殼硬蛋白單株抗體(Mab)中和殼硬蛋白之能力的情況下，意即使得藉由中和殼硬蛋白抑制礦質化之能力而礦質化，在開始第一個週四及其後每隔一個飼養日向培養基中添加Mab。根據實驗程序，如下完成此操作：在37°C下，將Mab以重組殼硬蛋白於分化培養基中預培育45-60分鐘且隨後將該培養基用於飼養細胞。

上述為MC3T3-E1-BF細胞之12-天礦質化實驗程序。使用相同之試劑及飼養實驗程序，自RIKEN細胞庫(RCB 1126, RIKEN BioResource Center 3-1-1 Koyadai, Tsukubashi, Ibaraki 305-0074 Japan)獲得之原始MC3T3-E1細胞(Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria*. J Cell Biol 96:191-198)之礦質化比MC3T3-E1-BF細胞消耗較長之時間(礦質化共20天)。重組殼硬蛋白抑制了原始MC3T3-E1細胞之礦質化，且使用殼硬蛋白中和抗體阻斷了此抑制。

實例9

抗-殼硬蛋白抗體保護免於在SCID小鼠結腸炎之CD4

CD45RB^{HI}遷移模型中發炎誘發之骨流失



模型概述

將CD4⁺ T細胞之CD45RB^{hi}子集注射入C.B-17 *scid*小鼠中導致慢性腸炎，其特徵與人類發炎性大腸疾病(IBD)之特徵類似。在伴隨上皮細胞增生及肉芽腫形成而以白血球嚴重浸潤至結腸中發生細胞遷移後3-5週時，注意到腹瀉及消耗病。接收表現CD45RB^{lo}之CD4⁺細胞之倒數子集的C.B-17 *scid*小鼠不展現結腸炎且具有與未注射*scid*小鼠無法區別之重量增益。除結腸炎症狀以外，結腸炎之CD4⁺CD45RB^{hi} T細胞遷移模型伴隨骨礦質密度(BMD)之降低，認為其主要係經由發炎機制而非飲食吸收不良(Byrne, F. R.等人, *Gut* 54:78-86, 2005)。

結腸炎之誘發及發炎誘發之骨流失

自雌性balb/c小鼠取得脾臟且經由70 μ m細胞濾器而破壞。隨後藉由使用對抗B220、MAC-1、CD8及I-A^d之抗體以Dynabead消極選擇而使CD4⁺群富集。隨後將該富集群以FITC共軛之抗-CD4及PE共軛之抗-CD45RB染色，且藉由Moflo(Dakocytomation)上之兩色分類而分為CD4⁺CD45RB^{hi}及CD4⁺CD45RB^{lo}群。CD45RB^{hi}及CD45RB^{lo}群分別界定為最亮染色40%及最暗染色20%之CD4⁺細胞。隨後在0天時將5 x 10⁵個細胞經腹膜內注射入C.B-17 *scid*小鼠，且經由軟糞便之外觀或腹瀉及重量減輕來監控結腸炎之發展。在研究終止時(第88天)進行骨礦質密度之量測。

抗-殼硬蛋白治療對於結腸炎症狀及BMD之影響

在 CD4+CD45RB^{hi} 細胞轉移前一天以 10 mg/kg 經皮下給藥 Ab-A IgG，且與接收亦以 10 mg/kg 經皮下給藥之陰性對照抗體 101.4 的小鼠相比較。此後每週給藥抗體。將接收非病源性 CD4+CD45RB^{hi} 細胞且以 10 mg/kg 之 101.4 給藥之小鼠組作為對照進行研究。在研究終止時(第 88 天)，量測骨礦質密度且取部分結腸以供分析細胞浸潤及評估組織損傷。

a) 對結腸炎症狀無影響

以 Ab-A 治療不影響典型結腸炎症狀，諸如重量減輕及發炎性細胞浸潤至結腸中。類似地，在以 Ab-A 治療後對結腸之組織損害無改良。

b) 對於發炎誘發之骨礦質密度流失之抑制

將細胞轉移至 C.B-17 *scid* 小鼠中後第 88 天時，量測骨礦質密度(總 BMD、椎骨 BMD 及股骨 BMD)。如圖 25 中所示，與接收 CD4+CD45RB^{hi} 非病源性細胞之對照小鼠相比，接收 CD4+CD45RB^{hi} T 細胞及陰性對照抗體 101.4 之小鼠具有降低之骨礦質密度。相反，在以 Ab-A 治療後未注意到 BMD 降低。總之，在接收 CD4+CD45RB^{hi} T 細胞且以 Ab-A 治療之小鼠中，BMD 之椎骨及股骨量測值均顯著高於接收 CD4+ CD45RB^{hi} T 細胞且以 101.4 治療之小鼠 ($P < 0.001$ ，藉由 Bonferroni 多重比較測試)。

實例 10

基於 KINEXA 測定抗-殼硬蛋白抗體與人類殼硬蛋白之親合力 (K_D)

使用 KinExA[®] 3000(Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID), 藉由溶液平衡結合分析來評估若干種抗-殼硬蛋白抗體與人類殼硬蛋白之親合力。對於該等量測, 在4°C下, 以pH為9.6之50 mM Na₂CO₃中之40 µg/ml人類殼硬蛋白隔夜預塗覆 Reacti-Gel 6x珠粒(Pierce, Rockford, IL)。將該等珠粒隨後在4°C下以pH為7.5之1 M Tris-HCl中之1 mg/ml BSA阻斷歷時兩小時。將10 pM、30 pM或100 pM之抗體與各種濃度之人類殼硬蛋白混合, 其濃度介於0.1 pM至1 nM之間, 且於室溫下於含有0.1 mg/ml BSA及0.005% P20之PBS中平衡歷時超過8小時。隨後使該等混合物通過經人類殼硬蛋白塗覆之珠粒。對於小鼠或人類抗體樣本而言, 分別使用螢光Cy5-標記之山羊抗小鼠IgG或螢光Cy5-標記之山羊抗人類IgG抗體(Jackson Immuno Research, West Grove, PA)來定量珠粒結合之抗-殼硬蛋白抗體之量。所量測之螢光訊號之量與平衡時每一反應混合物中之游離抗-殼硬蛋白抗體的濃度成比例。使用KinExA Pro軟體所提供之n-曲線一點均勻結合模型, 自競爭曲線之非線性回歸獲得解離平衡常數(K_D)。所選抗體之KinExA分析結果概述於下表中。

抗體	抗原	K _D (pM)	95%信賴區間
Ab-13	人類殼硬蛋白	0.6	0.4 ~ 0.8 pM
Ab-4	人類殼硬蛋白	3	1.8 ~ 4 pM
Ab-19	人類殼硬蛋白	3	1.7 ~ 4 pM
Ab-14	人類殼硬蛋白	1	0.5 ~ 2 pM
Ab-5	人類殼硬蛋白	6	4.3 ~ 8 pM
Ab-23	人類殼硬蛋白	4	2.1 ~ 8 pM

實例 11

用於測定人化抗-殼硬蛋白抗體與人類殼硬蛋白之親合力
的 BIACORE 方法

BIACore 技術即時監控生物分子間之結合且無對於標記之要求。將相互作用物之一(稱為配位體)直接固定於固定表面上或於固定表面上俘獲，而另一者(稱為分析物)於溶液中流經俘獲表面。當分析物結合至配位體以於表面上形成複合物時，感應器偵測該感應器表面上質量之改變。此對應於締合過程。當由緩衝劑代替分析物時，監控解離過程。在親合力 BIACore 分析中，配位體為抗-殼硬蛋白抗體且分析物為殼硬蛋白。

器具

Biacore® 3000, Biacore AB, Uppsala, Sweden

感應器晶片

CM5(研究級)目錄號：BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Sweden。將晶片儲存於4°C下。

BIA標準化溶液

70%(w/w)甘油。部分BIA維持套組目錄號：BR-1002-51, Biacore AB, Uppsala, Sweden。將BIA維持套組儲存於4°C下。

胺偶合套組

目錄號：BR-1000-50, Biacore AB, Uppsala, Sweden。

乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)。於

蒸餾水中製備為 75 mg/mL 且以 200 μ L 等分試樣儲存於 -70 $^{\circ}$ C 下。

N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)。於蒸餾水中製備為 11.5 mg/mL 且以 200 μ L 等分試樣儲存於 -70 $^{\circ}$ C 下。

1 M 乙醇胺鹽酸鹽-NaOH pH 8.5。以 200 μ L 等分試樣儲存於 -70 $^{\circ}$ C 下。

緩衝劑

用於固定俘獲抗體之流動緩衝劑：HBS-EP(為 0.01 M HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、3 mM EDTA、0.005% 界面活性劑 P20)。目錄號：BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sweden。緩衝劑儲存於 4 $^{\circ}$ C 下。

固定緩衝劑：乙酸鹽 5.0(為 10 mM 乙酸鈉，pH 5.0)。目錄號：BR-1003-51, Biacore AB, Uppsala, Sweden。緩衝劑儲存於 4 $^{\circ}$ C 下。

用於結合分析之流動緩衝劑：HBS-EP(為 0.01 M HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、3 mM EDTA、0.005% 界面活性劑 P20，目錄號：BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sweden)，含有以 1 mg/mL 添加之 CM-葡聚糖(目錄號 27560, Fluka BioChemika, Buchs, Switzerland)。緩衝劑儲存於 4 $^{\circ}$ C 下。

配位體俘獲物

山羊抗人類 IgG 親和純 F(ab')₂ 片段，特異性 Fc 片段。Jackson ImmunoResearch Inc (Pennsylvania, USA) 目錄號：109-006-098。試劑儲存於 4 $^{\circ}$ C 下。



配位體

人化抗-人類殼硬蛋白抗體Ab5、Ab14及Ab20。

分析物

重組人類殼硬蛋白。等分試樣儲存於-70℃下且對於每一分析解凍一次。

再生溶液

藉由以蒸餾水自11.6 M儲備溶液(BDH, Poole, England。目錄號：101254H)稀釋來製備40 mM HCl。

藉由以蒸餾水自50 mM儲備溶液稀釋來製備5 mM NaOH。
目錄號：BR-1003-58, Biacore AB, Uppsala, Sweden。

分析方法

分析形式為藉由固定化抗人類IgG-Fc俘獲抗-殼硬蛋白抗體，隨後經俘獲表面滴定殼硬蛋白。

下文給出該程序之實例：

使用BIAcore 3000(BIAcore AB)進行BIA(Bia分子交互作用分析)。經由胺偶合化學將山羊抗人類IgG親合純F(ab')₂片段、特異性Fc片段(Jackson ImmunoResearch)固定於CM5感應器晶片上，其俘獲水平≈4000個共振單元(RU)。將含有1 mg/mL CM-葡聚糖之HBS-EP緩衝劑(10 mM HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、3 mM EDTA、0.005%界面活性劑P20、BIAcore AB)用作流動緩衝劑，其流速為10 µl/min。以約5 µg/mL注射10 µl抗-殼硬蛋白抗體用於藉由固定化抗人類IgG-Fc來俘獲。抗體俘獲水平一般為100-200個RU。以30 µL/min之流速，以各種濃度經俘獲抗-殼硬蛋白抗體



滴定殼硬蛋白。藉由以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 之流速注射兩次 10 μL 之 40 mM HCl，繼而注射 5 μL 之 5 mM NaOH 使表面再生。

根據標準程序，使用 BIA 評估軟體 (3.2 版) 來分析背景減結合曲線。由擬合算法測定動力學參數。

表 2 中給出動力學數據及所計算之解離常數。

表 2：抗-殼硬蛋白抗體與殼硬蛋白之親合力

抗體	$k_a(1/\text{Ms})$	$k_d(1/\text{s})$	$K_d(\text{pM})$
Ab-5	1.78E+06	1.74E-04	97.8
Ab-14	3.30E+06	4.87E-06	1.48
Ab-20	2.62E+06	4.16E-05	15.8

實例 12

CYNOMOLGOUS 猴體內抗-殼硬蛋白單株抗體之活體內測試

在此 2 個月之研究中使用 33 個約 3-5 歲之雌性 cynomolgus 猴 (長尾猴 (*Macaca fascicularis*))。該研究含有 11 個組：

組 1：媒劑 (N=4)

組 2：Ab-23 (N=2，以 3 mg/kg 給藥)

組 3：Ab-23 (N=3，以 10 mg/kg 給藥)

組 4：Ab-23 (N=3，以 30 mg/kg 給藥)

組 5：Ab-5 (N=3，以 3 mg/kg 給藥)

組 6：Ab-5 (N=3，以 10 mg/kg 給藥)

組 7：Ab-5 (N=3，以 30 mg/kg 給藥)

組 8：Ab-14 (N=3，以 3 mg/kg 給藥)

組 9：Ab-14 (N=3，以 10 mg/kg 給藥)

組 10：Ab-14 (N=3，以 30 mg/kg 給藥)

組 11：副甲狀腺激素(1-34) [PTH(1-34)](N=3，以 10 µg/kg 給藥)

所有給藥均經皮下。PTH(1-34)為每天給藥，單株抗體(Mab)為給藥兩次(第一次給藥在研究開始時，且第二次給藥在一個月之時間點時)。對於評估骨參數(例如，骨礦質密度)而言，在研究開始之前(以獲得基線值)及一個月之後(第二次給藥 Mab 之前)及最後在研究結束時(2個月之時間點)進行 pQCT(周邊定量電腦斷層攝影術)及 DXA(雙能 X-射線吸收法)掃描，在最後之時間點對猴子進行驗屍以供進一步分析(例如，組織形態分析)。對動物進行螢光染料標記(第 14、24、47 及第 57 天)以進行動態組織形態分析。在研究期間之不同時間點收集血清[第 1 天預給藥(第一次給藥 Mab 之日)，第 1 天給藥十二個小時後，第 2 天，第 3 天，第 5 天，第 7 天，第 14 天，第 21 天，第 28 天，第 29 天給藥十二個小時後(第 29 天為第二次及最後一次給藥 Mab 之日)，第 30 天，第 31 天，第 33 天，第 35 天，第 42 天，第 49 天及第 56 天]。

使用市售套組來量測三種骨相關之血清生物標記：

骨鈣蛋白(OC)(DSL 骨鈣蛋白放射免疫分析套組；
Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA)

I 型原膠原 N-末端前肽(PINP)(PINP 放射免疫分析套組；
Orion Diagnostica, Espoo, Finland)

I 型膠原蛋白 α1 鏈 C-端肽片段(sCTXI)(Serum CrossLaps®
ELISA；Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev,

Denmark)。

pQCT及DXA掃描產生多個骨骼位點處(包括脛骨幹骺端及骨幹、徑向幹骺端及骨幹、股骨頸、腰椎)關於各種骨參數的數據(包括骨礦質密度(BMD)及骨礦質含量)。對於該骨數據(各動物自基線之百分數改變)及合成代謝(OC、PINP)血清生物標記數據(各動物自基線之百分數改變)之分析揭示，對比媒劑組，在各Mab之某些時間點及給藥時之某些參數具有統計學上顯著之增加。該骨參數數據，血清生物標記數據，以及組織形態數據表明3種Mab(Ab-23、Ab-5及Ab-14)之每一者均可中和cynomolgous猴體內之殼硬蛋白。對於Ab-23及Ab-5而言，此活性最強，尤其在最高劑量(30 mg/kg)時，骨形成(合成代謝效應)以及骨淨增益(例如BMD)明顯增加。對於陽性對照組(PTH(1-34))而言，亦發現骨參數及合成代謝組織形態參數具有統計學上顯著之增加。

在各個時間點及劑量時，血清骨形成標記(PINP，骨鈣蛋白)增加(相對媒劑(VEH)而言 $p<0.05$)，但尤其對於Ab-23及Ab-5之30 mg/kg組。在Ab-23及Ab-5較高劑量時，組織形態分析表明在腰椎及近端脛骨之網狀骨中(高達5倍增加)，以及股骨中段之皮層內表面(高達10倍增加)處之骨形成速率明顯增加(相對VEH而言 $p<0.05$)。以高劑量之Ab-23及Ab-5，腰椎中之小梁骨厚度增加(>60%，相對VEH而言 $p<0.05$)。研究結束時(2個月)，在股骨頸、遠端橈骨(Ab-23，30 mg/kg)及腰椎(Ab-5，30 mg/kg)處作為自基線之百

分數改變的區域BMD增加(相對VEH而言 $p<0.05$)。腰椎區域BMD之增加伴隨椎骨強度之增加(對於Ab-23而言椎骨最大負載增加97%，30 mg/kg，相對VEH而言 $p<0.05$)；給藥Mab之前腰椎區域BMD之基線值在所有組之間統計類似。概括而言，在cynomolgous猴體內短期投予殼硬蛋白-中和Mab部分導致骨形成、BMD及椎骨強度之增加。

由以上所述，儘管本文已為說明之目的描述本發明之特定實施例，但可在不偏離本發明之精神及範疇下進行各種修改。因此，本發明僅受所附申請專利範圍之限制。本文所揭示之所有公開案、公開之專利申請案及專利文獻均以引用的形式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖1描繪抗-人類殼硬蛋白及抗-小鼠殼硬蛋白抗體Ab-A之輕鏈(圖1A)(SEQ ID NO：23)及重鏈(圖1B)(SEQ ID NO：27)之成熟形式(訊號肽切除)的胺基酸序列。

圖2描繪抗-人類殼硬蛋白及抗-小鼠殼硬蛋白抗體Ab-B之輕鏈(圖2A)(SEQ ID NO：31)及重鏈(圖2B)(SEQ ID NO：35)之成熟形式(訊號肽切除)的胺基酸序列。

圖3描繪抗-人類殼硬蛋白及抗-小鼠殼硬蛋白抗體Ab-C之輕鏈(圖3A)(SEQ ID NO：15)及重鏈(圖3B)(SEQ ID NO：19)之成熟形式(訊號肽切除)的胺基酸序列。

圖4描繪抗-人類殼硬蛋白及抗-小鼠殼硬蛋白抗體Ab-D之輕鏈(圖4A)(SEQ ID NO：7)及重鏈(圖4B)(SEQ ID NO：11)之成熟形式(訊號肽切除)的胺基酸序列。

圖 5 描繪在以媒劑、PTH(1-34)、Ab-A 或 Ab-B 處理 3 週之後，在兩個骨骼位點(腰椎及脛骨幹骺端)量測之小鼠的骨礦質密度。

圖 6 展示在以媒劑、PTH(1-34)或 Ab-C 處理 2 週之後，在兩個骨骼位點(腰椎及脛骨幹骺端)量測之小鼠的骨礦質密度。

圖 7 描繪以媒劑或 Ab-D 處理 3 週之後，在兩個骨骼位點(腰椎及脛骨幹骺端)量測之小鼠的骨礦質密度。

圖 8 描繪人類殼硬蛋白之成熟形式(訊號肽切除)的胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)。亦描繪編碼人類殼硬蛋白之成熟形式的人類殼硬蛋白編碼區之核苷酸序列。八個半胱胺酸編號為 C1 至 C8。由三個二硫鍵(C1-C5、C3-C7、C4-C8)形成胱胺酸結。C2 與 C6 亦形成二硫鍵，然而此二硫鍵並非胱胺酸結之部分。

圖 9 描繪人類殼硬蛋白之基本結構示意圖。其具有 N-末端臂(自第一個 Q 至 C1)及 C-末端臂(自 C8 至末端 Y)。在該等臂之間為胱胺酸結結構(由三個二硫鍵形成：C1-C5、C3-C7、C4-C8)及命名為環 1、環 2 及環 3 之三個環。環 1 與環 3 之遠端區由 C2-C6 二硫鍵連接。標明潛在之胰蛋白酶裂解位點(精胺酸=R 且離胺酸=K)。標明某些潛在之 AspN 裂解位點(僅展示天冬胺酸(D)殘基)。

圖 10 描繪以胰蛋白酶或 AspN 消化之後人類殼硬蛋白之 HPLC 肽圖。如同由 AspN 消化所產生之人類殼硬蛋白肽(AspN14.6、AspN18.6 及 AspN22.7-23.5)，標明由胰蛋白酶

消化所產生之人類殼硬蛋白肽(T19.2、T20、T20.6及T21-22)。

圖 11描繪由胰蛋白酶消化所產生之經分離人類殼硬蛋白二硫鍵連接之肽的序列及質量訊息。Seq. pos.=序列位置。Obs.=觀察。觀察質量由ESI-LC-MS分析來測定。

圖 12描繪由AspN消化所產生之經分離人類殼硬蛋白肽的序列及質量訊息。AspN22.7-23.5肽含有4個二硫鍵。Seq. pos.=序列位置。Obs.=觀察。觀察質量由ESI-LC-MS分析來測定。

圖 13展示由胰蛋白酶消化所產生之四種人類殼硬蛋白肽(T19.2、T20、T20.6及T21-22)的線性示意圖。

圖 14展示由AspN消化所產生之五種人類殼硬蛋白肽(AspN14.6、AspN18.6及AspN22.7-23.5)的線性示意圖。AspN14.6 HPLC峰包含並非由任何二硫鍵所連接之三種肽。

圖 15展示基於Biacore之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"之共振單元(Ru)訊號。評估與結合至完整成熟形式人類殼硬蛋白(固定於Biacore晶片上)之Mab相比之結合至各種人類殼硬蛋白-肽(在溶液中)之相對Mab。所展示之數據為Ab-A。所用人類殼硬蛋白肽為T19.2、T20、T20.6、T21-22、AspN14.6、AspN18.6及AspN22.7-23.5。

圖 16展示基於Biacore之"人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析"之共振單元(Ru)訊號。評估與結合至完整成熟形式人類殼硬蛋白(固定於Biacore晶片上)之Mab相比之

結合至各種人類殼硬蛋白-肽(在溶液中)之相對Mab。所展示之數據為Ab-B。所用人類殼硬蛋白肽為T19.2、T20、T20.6、T21-22、AspN14.6、AspN18.6及AspN22.7-23.5。

圖 17 展示基於 Biacore 之 "人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析" 之共振單元 (Ru) 訊號。評估與結合至完整成熟形式人類殼硬蛋白 (固定於 Biacore 晶片上) 之 Mab 相比之結合至各種人類殼硬蛋白-肽 (在溶液中) 之相對 Mab。所展示之數據為 Ab-C。所用人類殼硬蛋白肽為 T19.2、T20、T20.6、T21-22、AspN14.6、AspN18.6 及 AspN22.7-23.5。

圖 18 展示基於 Biacore 之 "人類殼硬蛋白肽抗原決定基競爭結合分析" 之共振單元 (Ru) 訊號。評估與結合至完整成熟形式人類殼硬蛋白 (固定於 Biacore 晶片上) 之 Mab 相比之結合至各種人類殼硬蛋白-肽 (在溶液中) 之相對 Mab。所展示之數據為 Ab-A。所用人類殼硬蛋白肽為 T19.2、T20、T20.6、T21-22、AspN14.6、AspN18.6 及 AspN22.7-23.5。

圖 19 展示人類殼硬蛋白之兩種 Mab 結合抗原決定基。圖 19A 展示用於使 Ab-A 及 Ab-B 結合至人類殼硬蛋白之環 2 抗原決定基序列 (SEQ ID NO: 6)。圖 19B 展示用於使 Ab-C 及 Ab-D 結合至人類殼硬蛋白之 T20.6 抗原決定基的序列、二硫鍵結及示意圖 (SEQ ID NO: 2-5)。

圖 20 描繪在以胰蛋白酶消化之後人類殼硬蛋白之 HPLC 肽圖。圖 20A 展示人類殼硬蛋白 Ab-D 複合物之消化。圖 20B 展示單獨人類殼硬蛋白之消化。標明 T19.2、T20、T20.6 及 T21-22 肽峰。

圖 21 展示用於使 Ab-D 結合至人類殼硬蛋白之 "T20.6 衍生物 1 (胱胺酸結 + 4 個臂)" 抗原決定基的序列、二硫鍵結及示意圖 (SEQ ID NO : 70-73)。

圖 22 展示用於識別抗-殼硬蛋白中和 Mab 之 MC3T3-E1-BF 骨母細胞株礦質化分析的結果。使用 1 $\mu\text{g/ml}$ 之小鼠殼硬蛋白 (Scl)。使用 10 及 5 $\mu\text{g/ml}$ 之單株抗體。藉由量測鈣來定量礦質化程度 (各種類型之不溶性磷酸鈣)。

圖 23 描繪用於識別抗-殼硬蛋白中和 Mab 之 MC3T3-E1-BF 骨母細胞株礦質化分析的結果。使用 1 $\mu\text{g/ml}$ 之人類殼硬蛋白 (Scl)。使用 8 及 4 $\mu\text{g/ml}$ 之單株抗體。藉由量測鈣來定量礦質化程度 (各種類型之不溶性磷酸鈣)。

圖 24 展示用於識別抗-殼硬蛋白中和 Mab 之 MC3T3-E1-BF 骨母細胞株礦質化分析的結果。使用 1 $\mu\text{g/ml}$ 之人類殼硬蛋白 (Scl)。使用 10 $\mu\text{g/ml}$ 之單株抗體。藉由量測鈣來定量礦質化程度 (各種類型之不溶性磷酸鈣)。

圖 25 描繪發炎誘發之骨流失 SCID 小鼠模型的結果。當量測全骨礦質密度 (圖 25A)、椎骨密度 (圖 25B) 及股骨密度 (圖 25C) 時, Ab-A 處理保護小鼠免於與結腸炎相關聯之發炎相關骨流失。

序列表

<110> 1.比利時商 UCB 有限公司
2.美商安美基公司

<120> 結合劑

<130> 60117-225

<140> 095115748

<141> 2006-05-03

<150>

<151> 2006-04-25

<150>

<151> 2006-04-17

<150> 60/782,244

<151> 2006-03-13

<150> 60/776,847

<151> 2006-02-24

<150> 60/667,583

<151> 2005-05-03

<160> 396

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 190

<212> PRT

<213> 人類

<400> 1

```

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
 1          5          10          15
Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
 20          25          30
Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
 35          40          45
Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 50          55          60
Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
 65          70          75          80
Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
 85          90          95
Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
100          105          110
Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
115          120          125
Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
130          135          140
Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
145          150          155          160
Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
165          170          175
Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
180          185          190

```

<210> 2

<210> 14



<212> PRT
<213> 人類

<400> 2
Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
1 5 10

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> 人類

<400> 3
Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro
1 5 10 15
Ala Arg

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類

<400> 4
Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類

<400> 5
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
1 5 10

<210> 6
<211> 26
<212> PRT
<213> 人類

<400> 6
Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
1 5 10 15
Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
20 25

<210> 7
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 7
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile



130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 8
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 8
 gatgtccaga tgattcagtc tccatccicc ctgtctgcat ctttggggaga catagtcacc 60
 atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatitaa actgggttca gcaaaaacca 120
 gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240
 gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaatttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 9
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 9
 Met Asn Thr Arg Ala Pro Ala Glu Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Phe Leu Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln
 100 105 110
 His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140
 Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
 165 170 175
 Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
 195 200 205
 Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 10
 <211> 711
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 10



```

atgaacacga gggccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctgggt tttaggtgcc 60
agatgigatg tccagatgat tcagttctca tcttccctgt ctgcatcttt gggagacata 120
gtcaccatga ctigccaggc aagtcagggc actagcattt atttaaactg gtttcagcaa 180
aaaccaggga aggtcctctaa gctcctgac tatggttcaa gcaacttga agatggggtc 240
ccatcaaggt tcagttggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
gaggaatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tctgtgtgct ctigaacaac 480
ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
ctcacgttga ccaaggacga gtaigaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
aagacatcaa cttcacccat tgtaagagc ttcaacagga atgagtggtta g 711

```

<210> 11
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 11

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	His
		20						25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Ser	Gly	Glu	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Ile	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Ile	Arg	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Asp	Asp	Tyr	Asp	Ala	Ser	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr
			115					120					125		
Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
			165						170					175	
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
		195						200				205			
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys
	210					215					220				
Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
225					230					235					240
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr
			245						250					255	
Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser
			260					265					270		
Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg
		275						280				285			
Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile
		290				295					300				
Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn
305					310					315					320
Ser	Pro	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys
			325						330					335	
Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu
			340					345					350		
Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe
		355					360					365			
Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala
		370				375					380				
Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr
385					390					395					400
Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly
			405						410					415	
Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His
			420					425					430		
Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys					
		435					440								

<210> 12
<211> 1332
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 12
gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctgggtgacgc ctgggggttc agtgaagata 60
tcitgttaagg ctcttgata cacaattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccitgagtg gattggagat attaatccct attctgggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc gcggccigac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgctt ciccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgcca aactaacicc 420
atgggtgaccc tgggatgctt ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtccttga gcttgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtgtgtgta agccttgcatt atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt tigtatgata tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac 960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga ctcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtgggat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggcacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga 1332

<210> 13
<211> 462
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 13
Met Arg Cys Arg Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
130 135 140
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
145 150 155 160
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175
Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
195 200 205
Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
225 230 235 240
Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
245 250 255
Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
260 265 270
Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
275 280 285
Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr



290 295 300
 Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 305 310 315 320
 Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 325 330 335
 Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 340 345 350
 Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
 355 360 365
 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 370 375 380
 Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
 385 390 395 400
 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
 405 410 415
 Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
 420 425 430
 Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
 435 440 445
 Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 14
 <211> 1389
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 14
 atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagctcgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
 tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
 ggaaaaagcc ttgagtggtat tggagatatt aatccctatt ctgggtgaaac tacctacaac 240
 cagaagtcca agggcacggc cacattgact gtagacaagt ctccagtat agcctacatg 300
 gagatccgag gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
 gacgcctctc cgttttctta ctggggccaa gggactcttg tcactgtctc tgcagccaaa 420
 acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacac taactccatg 480
 gtgacctggt gatgcctggt caagggttat ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac 540
 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tctgacagtc tgacctctac 600
 actcagagca gctcagtgac tgtccctccc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
 aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggtattgt 720
 ggttgttaagc ctgtcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcac ctcccccca 780
 aagcccaagg atgtgtctac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggttagac 840
 atcagcaagg atgatcccg ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggagggtgcac 900
 acagctcaga cgcaaccctg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 960
 ctccccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 1020
 ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
 ccacagggtg acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
 acctgcatga taacagactt ctccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
 atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactggggagg caggaaatac ttccacctgc 1320
 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
 ggtaaatga 1389

<210> 15
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 15
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln



```

      115      120      125
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
      130      135      140
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
      145      150      155
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
      160      165      170      175
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
      180      185      190
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
      195      200      205
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      210      215

```

<210> 16
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 16
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggtac 120
cagcagaaac caggacagcc acccaaacct ctcacttatg ctgcaccaa tctagaatct 180
gggatccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttccac catccagiga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaga catcaatgic aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgctc tgaacagtig gactgacag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccttca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgic aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

```

<210> 17
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 17
Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
  1      5      10      15
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr
      20      25      30
Val Ser Leu Gly Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
      35      40      45
Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
      50      55      60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
      65      70      75      80
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
      85      90      95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys
      100      105      110
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
      115      120      125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
      130      135      140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
      145      150      155
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
      160      165      170      175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
      180      185      190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
      195      200      205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
      210      215      220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      225      230      235

```

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> 小家鼠



<400> 18

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgacttgtt ctctaggcct gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggt atagtatat gaactggtag 180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gggatccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatgc tgaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtag gcagttaaca tctggagggt cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcacctca cgttgaccaa ggacgagiat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
atcacaaga catcaacttc acccatgttc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

```

<210> 19

<211> 449

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 19

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Cys
20     25     30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35     40     45
Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met
100    105    110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
115    120    125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
130    135    140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145    150    155    160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
165    170    175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
180    185    190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
195    200    205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
210    215    220
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225    230    235    240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
245    250    255
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
260    265    270
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
275    280    285
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
290    295    300
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305    310    315    320
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325    330    335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
340    345    350
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
355    360    365
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370    375    380
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385    390    395    400
Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405    410    415
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420    425    430

```



Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 20
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 20
 gaggtccagc tgcacaatc tggacctgag ctggggaagc ctggggacttc agtgaagatg 60
 tccctgaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catgggaaga gcccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacgggtg tactacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatig actgtagaca aatccctccag cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
 tattacttcg atggtagagt cccctgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
 gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg ggaatgcctgg tcaagggcta ttccctgag 480
 ccagtgcagc tgacctggaa cttctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtctctcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaaattgtc ccagggttg tggttgtaag ccttgcatac gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggltt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaaatgca gggccaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccatc caccctccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaaatg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccacatg 1200
 gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactggggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 21
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 21
 Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp
 115 120 125
 Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Lys Thr Thr Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu



```

      260      265      270
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
      275      280      285
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
      290      295      300
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305      310      315      320
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
      325      330      335
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
      340      345      350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
      355      360      365
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
      370      375      380
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
385      390      395      400
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
      405      410      415
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
      420      425      430
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
      435      440      445
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
450      455      460
Ser Pro Gly Lys
465

```

<210> 22
 <211> 1407
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 22
atgggatgga actggatctt tctcttcttc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac 240
cagaagtica agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagictatt actgtgcaag atccattat 360
tacttcgatg gtagagtcct ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccc aaacta acitccatggt gacctggga tgccttggtca agggctatit ccttgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagctcg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tccctccag cactggcccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcca gggattgigg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaaa gccc aaggat gtgtcacca ttactctgac tcttaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagti caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tccc atcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccacag agaaaacat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagcttgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct ctacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatattc tcacctgtc tgtgttacct gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga
1407

```

<210> 23
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 兔-小鼠嵌合体

```

<400> 23
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1      5      10      15
Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn
20      25      30
Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35      40      45
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val

```




```

65          70          75          80
Gln Cys Ala Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
85
Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
100
Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
115
Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130
Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
145
Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165
Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
180
Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
195
Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210          215

```

<210> 24
 <211> 654
 <212> DNA
 <213> 兔-小鼠嵌合体

```

<400> 24
gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc agtccagtc gagtglttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcggtg 240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt taittatgct 300
ttcggcgagg ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
ttccaccat ccagttagca gttaacatct ggagggtgcct cagtcgtgtg ctcttgaac 420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tgggaagatt atggcagtg aagacaaaat 480
ggcgctctga acagtgggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
cacaagacat caacttcacc catgttcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654

```

<210> 25
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> 兔-小鼠嵌合体

```

<400> 25
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15
Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20          25          30
Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35          40          45
Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50          55          60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65          70          75          80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85          90          95
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100          105          110
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115          120          125
Val Val Val Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130          135          140
Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145          150          155          160
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165          170          175
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
180          185          190
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
195          200          205
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
210          215          220
Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225          230          235

```

<210> 26
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> 兔-小鼠嵌合體

<400> 26
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 acatttgcgc aagtgcigac ccagactcca gccctcgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcacatca atlgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctgggtt 180
 cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcag tggcagtggg tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
 ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tacigtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
 tatgctttcg gcggaggagc cgagggtgtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgia 420
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtia acatctggag gtgcttcagt cgtgtgcttc 480
 ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtggg agattgatgg cagtgaacga 540
 caaaatggcg tccigaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
 agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
 gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 27
 <211> 433
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體

<400> 27
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
 20 25 30
 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
 85 90 95
 Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100 105 110
 Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 115 120 125
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 145 150 155 160
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 165 170 175
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 180 185 190
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 195 200 205
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 210 215 220
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 225 230 235 240
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 245 250 255
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 260 265 270
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 275 280 285
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290 295 300
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 305 310 315 320
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 325 330 335
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 340 345 350

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 355 360 365
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 370 375 380
 Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 385 390 395 400
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 405 410 415
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 420 425 430
 Lys

<210> 28
 <211> 1302
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體

<400> 28
 cagtcgctgg aggagtcgg gggtcgccctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
 tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120
 ggggaggggc tggaaatggat cggaaccatt gattctgglg gtaggacgga ctacgcgagc 180
 tgggcaaaag gccgattcac catctccaga accctgacta cgaatggatc gaaaatgacc 240
 agtctgacga cgggggacac ggcccgttat ttctgtgccg gaaattggaa ctgtgtgggc 300
 caaggcacc cgttcaccgt ctctgagcgt tctacaaagg gcccattcgt ctatccacig 360
 gcccctggat ctgctgcccc aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc 420
 tatttcccig agccagtgc agtgacctgg aactctggat cccgtgtccg cgggtgtgcac 480
 accttcccag ctgtcctgca gctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540
 tccagcacc ggcccagcga gaccgtcacc tgcacgttg cccaccggcg cagcagcacc 600
 aagggtggaca agaaaatgt gccagggat tgtggttga agccttgcac atgtacagtc 660
 ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
 ctgactccia aggtcacgtg tgttgtgga gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 780
 ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggt cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
 cagttaaca gcacttccg ctgagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900
 aatggcaagg agttcaaat cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
 accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacacat tccacctccc 1020
 aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga ctcttccct 1080
 gaagacatta ctgtggagt gacgtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
 cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttctgttaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
 agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgcctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260
 caccatactg agaagagcct ctccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 29
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體

<400> 29
 Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30
 Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
 35 40 45
 Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
 50 55 60
 Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp
 65 70 75 80
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu
 85 90 95
 Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 130 135 140
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 145 150 155 160



Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 Gly Val His Thr 165 Phe Pro Ala Val Leu 170 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser 185 Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro 200 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys 220 Ile Cys Thr Val Pro
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro 235 Lys Pro Lys Asp Val Leu
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 Lys Asp Asp 275 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser 315 Ala Phe Pro Ala Pro
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 Val Tyr Thr 340 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 Pro Ile Met Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 30
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体

<400> 30
 atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtgcgtgtgc tcaaagggtg ccactgtcag 60
 tcgctggagg agtccggggg tcgcctgggt acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagcctctg gattctccct cagtagtat tggatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180
 gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctgggtgta ggacggacta cgcgagctgg 240
 gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt 300
 ctgacgaccg gggacacggc ccgttatctt tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa 360
 ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc 420
 cctggatctg ctgcccaaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggt caagggtat 480
 ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
 ttccagctg tccctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtccctcc 600
 agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccgccag cagcaccaag 660
 gtggacaaga aaattgtgcc cagggtatgt ggttgaagc ctgtcataig tacagtcca 720
 gaagtatcat ctgtcttcat ctcccccca aagcccaagg atgtgtctac cattactctg 780
 actcctaagg tcacgttgtt tltggttagac atcagcaagg atgatccga ggtccagttc 840
 agctggtttg tagatgatg ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
 ttcaacagca ctctccgctc agtcagtga ctccccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
 ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc 1020
 atctcaaaa ccaaggcag accgaaggct ccacagggtg acaccattcc acctccaag 1080
 gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt ctctccctga 1140
 gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
 cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
 aactggggag caggaaatac ttccacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
 catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga 1359

<210> 31
 <211> 213



<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 31

```

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Val Ser Ala Ser Pro Gly
1      5      10      15
Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val
20     25     30
Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35     40     45
Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Gly
50     55     60
Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65     70     75     80
Asp Ala Ala Thr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
85     90     95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100    105    110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115    120    125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130    135    140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145    150    155    160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165    170    175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180    185    190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195    200    205
Asn Arg Asn Glu Cys
210

```

<210> 32

<211> 642

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 32

```

caaattgttc tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ctaactctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttcgtggact gggtccagca gaagccaggc 120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccttgcctgc 180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttatctactg ccagcaaagg agtacttacc caccacgtt cgggtgctggg 300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtggagcagt taacatctgg aggtgccctca gtcgtgtgct tcttgaacaa ctcttaccct 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggagtgtaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca tttgaagag cttaacagc aatgagtgtt ag 642

```

<210> 33

<211> 235

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 33

```

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1      5      10      15
Val Ile Val Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile
20     25     30
Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
35     40     45
Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
50     55     60
Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
65     70     75     80
Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
85     90     95
Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100    105    110
Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115    120    125
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

```



```

      130      135      140
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145      150      155      160
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
      165      170      175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
      180      185      190
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
      195      200      205
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
      210      215      220
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225      230      235

```

<10> 34
 <11> 708
 <12> DNA
 <13> 小家鼠

```

<400> 34
atgcatttc aagtcagat ttccagcttc ctgctaatac gtgcctcagt catagtgtcc 60
agagggcaaa ttgttctcac ccagtcctca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccttaa tctgcagtc cagttcaagt gtaagtctcg tggactgggt ccagcagaag 180
ccaggcactt ctcctcaaac ctggatttac agaactcca acctgggttt tggagtccct 240
gctcgtctca gtggcggtgg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc caggttcggt 360
gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 420
ccatccagtg agcagitaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708

```

<10> 35
 <11> 449
 <12> PRT
 <13> 小家鼠

```

<400> 35
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
      20      25      30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
      35      40      45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
      50      55      60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val
      65      70      75      80
Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
      85      90      95
Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
      100      105      110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
      115      120      125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
      130      135      140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
      145      150      155      160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
      165      170      175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
      180      185      190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
      195      200      205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
      210      215      220
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
      225      230      235
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
      240      245      250
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
      255      260      265      270
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr

```



```

      275              280              285
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
      290              295              300
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
      305              310              315              320
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
      325              330              335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
      340              345              350
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
      355              360              365
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
      370              375              380
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
      385              390              395              400
Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
      405              410              415
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
      420              425              430
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
      435              440              445
Lys

```

<210> 36
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 36
caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcig 60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
caccatcagc ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180
tataaccagc tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccaa cagccaggta 240
ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgcctgaata 300
gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actgggtgta aggaacctca 360
gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactgtct atccactggc ccctggatct 420
gtgtcccaaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggtca ttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtacctg caacgttggc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaatltgtc ccagggattg tggttgttag ccttgcata gtacagtcce agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtgttaga catcagcaag gatgatccc aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca ggttcaacag tgcagcttcc cctgccccca tgcagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacagggt tacaccattc cacttcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagctt gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaaatg gcagccagcg gagaactaca agaacttca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaaat ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaataa

```

<210> 37
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 37
Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
1      5      10      15
Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
20     25     30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35     40     45
Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
50     55     60
Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Val Lys Arg Tyr
65     70     75     80
Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
85     90     95
Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
100    105    110

```



Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
 115 120 125
 Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 38
 <211> 1407
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 38
 atgggcaggc ttacttcttc attctctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
 gttactctga aagagtcttg ccctgggata ttgcagccct ccagaccct cagtctgact 120
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattctgcac 180
 ccatacaggga agaattctga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat 240
 aacccagttc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccagggtattc 300
 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360
 gactttgatg acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
 atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gccaaaacta actccatggt gacctggga tgcctggta agggctatit cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggt tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagctcg accctctacac tctgagcagc tcagtgactg tccctccag cactggcccc 660
 agcgagacog tcacctgcaa cgttgcccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
 attgtgccca tgaattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgtccacca ttactctgac tcctaaggtc 840
 acgttgtgtg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccgagg agtagcagtt caacagcact 960
 ttccgctcag tcagtgaact tccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
 aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagttctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260



acagaaggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgigc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaataactt tcacctgcic tgtgttacat gagggccigc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 39
Asp His Tyr Met Ser
1 5

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 40
Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 41
Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 42
Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 43
Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 45
Asp Cys Tyr Met Asn
1 5



<210> 46
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

<210> 47
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 47
 Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 48
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 49
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 50
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

<210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 兔-小鼠嵌合体

<400> 51
 Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5

<210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 兔-小鼠嵌合体

<400> 52
 Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 53
 <211> 4



<212> PRT
<213> 兔-小鼠嵌合體

<400> 53
Asn Trp Asn Leu
1

<210> 54
<211> 13
<212> PRT
<213> 兔-小鼠嵌合體

<400> 54
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔-小鼠嵌合體

<400> 55
Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> 兔-小鼠嵌合體

<400> 56
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
1 5 10

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 57
Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 58
His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 59
Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 60
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp



1 5 10

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 61
Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 62
Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 63
<211> 20
<212> PRT
<213> 人類

<400> 63
Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
1 5 10 15
Trp Arg Pro Ser
20

<210> 64
<211> 20
<212> PRT
<213> 人類

<400> 64
Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
1 5 10 15
Arg Pro Ser Gly
20

<210> 65
<211> 20
<212> PRT
<213> 人類

<400> 65
Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
1 5 10 15
Pro Ser Gly Pro
20

<210> 66
<211> 20
<212> PRT
<213> 人類

<400> 66
Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
1 5 10 15
Ser Gly Pro Asp
20

<210> 67
<211> 20
<212> PRT
<213> 人類



<400> 67

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
 1 5 10 15
 Gly Pro Asp Phe
 20

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> 人類

<400> 68

Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Pro Asp Phe Arg
 20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> 人類

<400> 69

Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Asp Phe Arg Cys
 20

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> 人類

<400> 70

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys
 1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> 人類

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> 人類

<400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> 人類

<400> 73

Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5

<210> 74

<211> 399

<212> DNA



<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 74

```
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggtctctgc tgcctctggct cccaggtgcc 60
acatttgctc aagtcttgac ccagagtcga agcagctctt ccgccagcgt aggcgatcgt 120
gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtag 180
cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcactatg acgcgtccga tctggctagc 240
gggtgtccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtagct actttaccct cacaatttcg 300
tctctccagc cggaagattt cgccacttac tatgtcaag gtgcttaca cgaatgtatt 360
tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaactg 399
```

<210> 75

<211> 133

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 75

```
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15
Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
          20          25          30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser
          35          40          45
Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
          50          55          60
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65          70          75          80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
          85          90          95
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
          100          105          110
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
          115          120          125
Val Glu Ile Lys Arg
          130
```

<210> 76

<211> 393

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 76

```
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtgag 60
gtgcagctgt tggagcttg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
tgtgcagcaa gcggcttcag cttaicctct taciggaatg attgggtgcg gcaggcacct 180
gggaaggggc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
tggggtaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393
```

<210> 77

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 77

```
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1          5          10          15
Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
          20          25          30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
          35          40          45
```



Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Val Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser
65 70 75 80
Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95
Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser
130

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 78
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 79
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 80
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 81
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 82
<211> 24
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 82
Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly
1 5 10 15
Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
20

<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 83
Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
1 5 10 15
Leu Glu Asn Asn



20

<210> 84
<211> 20
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 84
Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala
1 5 10 15
Glu Asn Gly Gly
20

<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 85
Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
1 5 10 15
Ser Glu Tyr Ser
20

<210> 86
<211> 14
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 86
Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro
1 5 10

<210> 87
<211> 25
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 87
Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg
1 5 10 15
Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
20 25

<210> 88
<211> 23
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 88
Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Ser Ser Gly Gln Ser
1 5 10 15
Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
20

<210> 89
<211> 25
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 89
Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp
1 5 10 15
Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg
20 25

<210> 90
<211> 20



<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 90

Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg
1 5 10 15
Ser Arg Lys Val
20

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 91

Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser
1 5 10 15

<210> 92

<211> 23

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 92

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
1 5 10 15
Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln
20

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 93

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

<210> 94

<211> 24

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 94

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
1 5 10 15
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
20

<210> 95

<211> 23

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
1 5 10 15
Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
20

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 96

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



<210> 97
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<400> 97
 Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
 1 5 10 15
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20

<210> 98
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<400> 98
 Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
 1 5 10 15
 Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
 20 25 30
 Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
 35 40 45
 Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
 50 55 60
 Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
 65 70 75 80
 Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
 85 90 95
 Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
 100 105 110
 Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
 115 120 125
 Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 130 135 140
 Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
 145 150 155 160
 Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
 165 170 175
 Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 180 185 190
 Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
 195 200 205
 Leu Glu Asn Ala Tyr
 210

<210> 99
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 99
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

<210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 100
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 101
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 小家鼠



<400> 101
Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 102
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 103
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 104
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 105
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 106
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 107
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 108
Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5



<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 112

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 114

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 115

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> 小家鼠



<400> 116
Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
1 5 10

<210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 117
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 118
<211> 642
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 118
caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcttccccca aacctggat ttatgccaca tccaacctgg ctctcggagt cctgttcgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca taccagaggt ggaggctgaa 240
gatgctgcca ctattactg ccagcagtggt agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtggagcgt taacatctgg aggtgccica gtcgtgigct tcttgaacaa ctctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttaccaca ttgtcaagag ctccaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 119
<211> 235
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 119
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30
Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
50 55 60
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

```

65      70      75      80
Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
      85
Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
      100
Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
      115
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
      130
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
      145
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
      165
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
      180
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
      195
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
      210
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      225      230      235

```

<210> 120
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 120
atggattttc aagtcagat ttctcagctt ctgctaata gtccttcagt cattatgtcc 60
aggggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
gtcacaatga ctgtcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
ccaggatcct ccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
gctgaagatg ctgccattt ttactgccag cagtggagta gtgaccact caggttcggt 360
gctggggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccocaaag acatcaatgt caagtggaaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

```

<210> 121
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 121
Glu Val Gln Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20      25      30
Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
50      55      60
Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85      90      95
Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
100      105      110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115      120      125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130      135      140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145      150      155      160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165      170      175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180      185      190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195      200      205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly

```



```

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

```

<210> 122
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 122
gagggttcagg tgcagcagtc tggggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggcct caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gatitggaagg cttgatcctg aggatgggtga aagtattat 180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attatttga gagagaggac 300
tacgatggta cctacacctt ttttccctac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tggccaaact 420
aactccatgg tgacctgggg atgcctgggc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tccagctgt cctgcagtc 540
gacctctaca ctctgagcag ctgagtgact gtcccttcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca ccgggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggatttgt gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcat tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tltgtcacc attactctga ctccaaagg cactgtgtgt 780
gtggttagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagtcca gctggtttgt agatgatgtg 840
gagggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac ttcccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcgccatc gagaaaacca tctccaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacagggtga caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagcttga cctgcatgat aacagacttc tccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaataact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gaggctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga

```

<210> 123
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 123
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1      5      10      15
Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
      20      25      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
      35      40      45
Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50      55      60

```



Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
65 70 75 80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
115 120 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
130 135 140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
145 150 155 160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
180 185 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
195 200 205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
210 215 220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225 230 235 240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
245 250 255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
260 265 270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
275 280 285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
290 295 300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
305 310 315 320
Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
325 330 335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
355 360 365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
385 390 395 400
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
405 410 415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
420 425 430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
435 440 445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 124
<211> 1395
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 124
atgaaatgca gctgggtcat cttcttccctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagggtgc agcagctctgg gccagaactt gigaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcittcaa cattaaagac tacittatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagtcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatgttacct acaccitttt tctttactgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga cacccccate tgtctatcca ctggccccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatgggtga cccctgggatg cctggtaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgcac 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagctgtac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaaa tgtgcccagg 720
gatttgggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt acitctgact ctaagggtcac gtgtgtttgt 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctacagcgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020




```

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtcgtacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tactttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgtcttg tgttacaiga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga 1395

```

<210> 125
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 125
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly
1      5      10      15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20     25     30
His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp
35     40     45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50     55     60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65     70     75     80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85     90     95
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Ala Asp Ala
100    105    110
Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
115    120    125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130    135    140
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145    150    155    160
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165    170    175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180    185    190
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195    200    205
Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210    215

```

<210> 126
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 126
gaaattgtgc tcaccacgtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
tcagacacct cccccaaccc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacttcggc 300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgtgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagitaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgtctctt gaacaacttc 420
taccccaag acatcaatgt caagtgggag attgatggca gigaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt cacccatigt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 648

```

<210> 127
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 127
Met Asp Phe His Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
1      5      10      15
Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
20     25     30
Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35     40     45
Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp

```

```

      50      55      60
Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
      85      90      95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
      100      105      110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
      115      120      125
Leu Arg Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
      130      135      140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
      165      170      175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
      180      185      190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
      195      200      205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
210 Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225      230      235

```

<10> 128
 <11> 714
 <12> DNA
 <13> 小家鼠

```

<400> 128
atggatttgc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
agtggagaaa ttgtgtcac ccagcttcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtg cagtccaact ataagttcca accacttgca ctgggtccag 180
cagaagtcag acaccctccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtcccgttc gcttcagtg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360
ttcggcgtg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgiatccatc 420
ttcccaccat ccagttagca gttaacatct ggagggtgct cagtcgtgtg ctctctgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtccga acagtggac tcatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accttcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

```

<10> 129
 <11> 449
 <12> PRT
 <13> 小家鼠

```

<400> 129
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
20 25 30
Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
115 120 125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
130 135 140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn

```



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

<210> 130
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 130
 gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
 tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
 cctgaacagg gccctggactg gatttgaagg attgatcctg agaattggtga tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcttccaa cacagcctac 240
 ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtag ctctacttgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
 atcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
 cgtgccccaa ctaactccat ggtgacctg gtagtcctgg tcaagggtta tttccctgag 480
 ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gttgacacac cttccagct 540
 gtcttcagct ctgacctcta cactctgagc agctcagtag ctgtcccttc cagcacctgg 600
 ccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcacaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggaatt tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgttgtaga catcagcaag gatgatccg aggtccagtt cagctggitt 840
 gtagatgatg tggagggtga cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgtc cagtacagta acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tgcagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacagggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagctt gacctgcattg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggtc agtgggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacttca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttccctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 131
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 131
 Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30



Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Asp Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
 115 120 125
 Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 132
 <211> 1407
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 132
 atgaaatgca gctgggcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gticagctgc agcagctcgt ggctgaactt gtgaggccag gggcccttagt caagttgtcc 120
 tgcacagcct ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
 gaacagggcc tggactggat tggaggatt gatcctgaga atgggtgatac ttatattgac 240
 ccgaagtcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat 360
 tatctccacg atgggtacct ctactgttac ttcatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaacta actccatggt gaccctggga tgcctgttca agggctattt ccctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggt tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagctcg acctctacac tctgagcagc tcagtgaactg tcccctccag caccctggccc 660



```

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gigtccacca ttactctgac tcctaagggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtcigac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct ctacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggga 1320
ggaaatactt tcacctgtct tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctctgg taaatga 1407

```

<210> 133
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 133

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Phe	Lys	Leu	Leu	Ile
		35				40						45			
Phe	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Tyr	Asn	Leu	Glu	Gln
65				70						75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Thr	Leu	Pro	Tyr	
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala
		100					105						110		
Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly
		115				120						125			
Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile
		130				135					140				
Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu
145				150						155				160	
Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser
			165					170						175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr
		180						185					190		
Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser
		195				200						205			
Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys										
			210												

<210> 134
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 134

```

gatattcaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagica agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt taaacacct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggtgc tggaacagat tatctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccca 360
tcagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa ggggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtaiga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

```

<210> 135
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 135

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln



```

1      5      10      15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
20      25      30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35      40      45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
50      55      60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
65      70      75      80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
85      90      95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100      105      110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115      120      125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130      135      140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145      150      155      160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165      170      175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180      185      190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195      200      205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210      215      220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225      230

```

<10> 136
 <11> 705
 <12> DNA
 <13> 小家鼠

```

<400> 136
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgcctt gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacatttagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatctctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggic tggaaacagat tatctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 420
tccagtgaac agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccatgttcaa gagcttcaac aggaatgagt gtiag 705

```

<10> 137
 <11> 447
 <12> PRT
 <13> 小家鼠

```

<400> 137
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20      25      30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100      105      110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115      120      125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130      135      140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

```



145	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	150	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	155	Ser	Gly	Val	His	Thr	160	Phe
					165							170						175	
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Ser	Val	Thr		
				180						185								190	
	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala			
			195					200						205					
	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp			
		210					215					220							
	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val			
		225				230					235								
	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr					
				245				250											
	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu			
				260					265										
	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln			
			275					280											
	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser			
		290					295					300							
	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys			
		305				310					315								
	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile			
				325					330										
	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro			
				340					345										
	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met			
			355				360												
	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn			
			370				375					380							
	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr			
		385				390					395								
	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn			
				405						410									
	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu			
				420					425										
	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys				
			435					440						445					

<210> 138
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 138
 gaggtccaac tgcacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccttagagt gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgaca ctggtacttc gatgtctggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgtacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagctgtacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcacacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgtgtgtg tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020
 ggagaccga aggttcaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 galaaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca ctgtctgtgt gttacatgag ggctgcaca accaccatag tgagaagagc 1320
 ctctccact ctcttgtaa atga 1344

<210> 139
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 139



Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145 150 155 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180 185 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210 215 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225 230 235 240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290 295 300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385 390 395 400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
405 410 415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
420 425 430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
435 440 445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
450 455 460
Gly Lys
465

<210> 140
<211> 1401
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 140
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagictgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtgtgc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtacacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gccatgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtcgtgggcg caggggaccac ggtcaccgtc 420




```

tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcgtcccaa 480
actaacacca tggtagccct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgcga 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttccagc tgcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcaccig gccagcgag 660
accgtacact gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggaat gtggttgtaa gccttgcata tglacagtcc cagaagtaic atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggaatgtctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtgtag acatcagcaa ggaatgtccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggigc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttaaatgc 1020
agggtaacaa gtgcagcttt ccttgcctcc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcatgc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttacact gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tccacitctc cttgtaaatg a
1401

```

<210> 141
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 141
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20     25     30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85     90     95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100    105    110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115    120    125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130    135    140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145    150    155    160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165    170    175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180    185    190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195    200    205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

<210> 142
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 142
gacatccaga tgaccacgic tccatctctc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaac 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaacc 120
ggcaaaagcac cttaaactcct calttactat acatcaagac tcccttccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttacacatca ctatttccic cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gccfctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgcc tccaatcggg taactccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

```



ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 143
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人化抗體序列

<400> 143
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110
Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 144
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人化抗體序列

<400> 144
atggacatga ggggtcccgcc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctccctct ccgcatccgt aggcgaccgc 120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180
aaaccgggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggt 240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcactat ttctccctc 300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360
ggcggcgagg caaaagtga aattaaacgt acgggtggct caccatctgt ctctcatctc 420
ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgcccctca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccggt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 145
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人化抗體序列

<400> 145



Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430 435
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 440 445
 Lys

<210> 146

<211> 1347

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗体序列

<400> 146

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cggttaaagt 60
 tcttgtaaag caagcgata tacatttaca gattacaaca tgcatgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatggcgcaa attaacctta atagtgagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaggag agttacaatg acaacagaca caagcattc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagcigtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga cgggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360



```

gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggltgtcgt ggaactcagg cgtcttgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
cagtcctcag gactctatic cctcagcagc gtgggtgaccg tggcctccag caacttcggc 600
accagacat acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag 780
gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtag 840
gtggacggcg tggagggtga taatgccaag acaaagccac gggaggagca gticaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtga aggtctccaa caaaggcctc ccagcccca tcgagaaaac caictccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccc ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct cctgtcttcc gggtaaa 1347

```

<210> 147

<211> 468

<212> PRT

<213>人工序列

<220>

<223>人化抗体序列

<400> 147

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1      5      10      15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20      25      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35      40      45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50      55      60
Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Gly Tyr Asn
65      70      75      80
Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85      90      95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100     105     110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115     120     125
Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130     135     140
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145     150     155     160
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165     170     175
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180     185     190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195     200     205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
210     215     220
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
225     230     235     240
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
245     250     255
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260     265     270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275     280     285
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290     295     300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305     310     315     320
Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
325     330     335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
340     345     350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355     360     365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370     375     380

```



Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 405 410 415
 Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 435 440 445
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 148
 <211> 1404
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 148
 atggacttgg cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120
 tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
 ggacaaggat tggataggat gggcgaaatt aaccctaaia gtggaggagc aggctacaat 240
 caaaaaitca aaggagagat tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
 gaactgcgat cacttagaag cgacgatata gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360
 gatgatatac atgatgactg gtatttcgat gtltggggcc agggaaacaac agttaccgtc 420
 tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc tcccccttgg cgccctgctc caggagcacc 480
 tccgagagca cagcgccctt gggcttgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
 gtgtcgttga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccagc tctcctacag 600
 tcttcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660
 cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagacagt 720
 gagcgcaaat gttgtgtcga gtgccaccg tgcaccagc caccgtgtgc aggaccgtca 780
 gtcttctctt tcccccaaaa acccaaggac accctcatga tctcccgga ccttgaggtc 840
 acgtgcgttg tgggtggcgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttaaa ctggtacgtg 900
 gacggcgttg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcagc 960
 ttcctgtgtg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020
 aagtgcgaag tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
 aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 1140
 aagaaccagg tcagccagc ctgccttggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1200
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260
 tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctacacgttg acaagagcag gtggcagcag 1320
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcagaag 1380
 agcctctccc tgtctccggg taaa 1404

<210> 149
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 149
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190



Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 150
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 150
 gatattccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca 120
 gatggaactc ttaaaactct gatctttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
 aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
 gaagatatig ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gticgggggg 300
 gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagiatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 151
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 151
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 152
 <211> 705
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 152
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatattccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca 180
 gatggaactc ttaaaactct gatctttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
 aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
 gaagatatig ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gticgggggg 360
 gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 420



tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
 aacagtigga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccaatgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 153
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 153
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 154
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 小家鼠



<400> 154

```

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tccttgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
aaccaaaagt tcaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
gtctctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccttgg atctgtctgc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgcctt ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagcttgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaactg tggccaccgc gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaagacc caaggatgtg ctacacatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgtgtgtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtatg 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcacttcc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc ttctccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccaccic ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgtctgtt gttacatgag ggcttgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctccact ctcttgtaa atga 1344

```

<210> 155

<211> 466

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 155

```

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1      5      10      15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20      25      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35      40      45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
50      55      60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
65      70      75      80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85      90      95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100     105     110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr
115     120     125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130     135     140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145     150     155     160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165     170     175
Glu Pro Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180     185     190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195     200     205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210     215     220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225     230     235     240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245     250     255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260     265     270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275     280     285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290     295     300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305     310     315     320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325     330     335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
340     345     350

```



Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 156
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 156
 atgggatgga gctggacatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggttag tggctacaac 240
 caaaagitca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt ctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tggaggactct gcagctctatt actgtgcaag attggtctac 360
 gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtcgtgggcg caggggaccac ggtcaccgtc 420
 tcttcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccacitgg cccctggatc tgcctgccc 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtga 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttccagc tgcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggaat gtggttgtta gccttgata tgtacagtc cagaagtac atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa gggtcacgtg 840
 gtgtgtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccg 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggttcaaca gtgcagctt ccttgcctcc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcatgc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtgggaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcagggaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccacatctc ctggtaaatg a 1401

<210> 157
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 157
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160



Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 158
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 158
 gatataccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atctgttgca gggcaagtca gggtcattacc aattatttat actgggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaaactct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
 gaagatatig ccacttactt tggccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcacca cgttatccat ctccaccacca 360
 tccagttagc agttaacatc tggaggigcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactcttac 420
 cccaaagaca tcaatgcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagtggga ctgacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 159
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 159
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val
 35 40 45
 Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 160
 <211> 702
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 160
 atgatgtcct ctgtcagtt ccttggctct ctgttgcct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatataccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atctgttgca gggcaagtca gggtcattacc aattatttat actgggtatca gcagaaacca 180



```

gatggaactt ttaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggtgc tgggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gticggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagtigga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

```

<210> 161

<211> 447

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 161

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Met	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5					10						15	
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
		20						25					30		
Asn	Met	His	Trp	Met	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gln	Gln	Phe
	50				55					60					
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Val	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
		100						105					110		
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
		130				135					140				
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155				160	
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
			165						170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
		180						185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
		195					200					205			
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
		210				215					220				
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
			245						250					255	
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
		260						265					270		
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
		275					280					285			
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser
		290				295					300				
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305					310					315					320
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
		340						345					350		
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
		355					360					365			
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
		370				375					380				
Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr
385					390					395				400	
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn
			405						410					415	
Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu
		420						425					430		
His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435					440					445			

<210> 162



<211> 1341
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 162

```

gaggatccagc tgcacacagc tggacctgaa ctaatgaagc ciggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgcctggctac 180
aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacatlg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagctt attactgtgc aagattgggc 300
tacgttggta attacgagga ctggctactc gatgtctggg gcgcaggggc cacggctacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccactt gtcctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggctcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtctctg 540
cagctgcacc tctacactct gaggcagctc gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaactg tggccaccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
gtgcccaggg atgtgggttg taagccttgc atatgtacag tccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgig ctccacatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttggg tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaacatctc caaaacaaa 1020
ggcagaccga aggtctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gtacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcttggtaa a 1341

```

<210> 163
<211> 466
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 163

```

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1      5      10      15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20     25     30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35     40     45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
50     55     60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65     70     75     80
Gln Gln Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg
85     90     95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100    105    110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
115    120    125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130    135    140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145    150    155    160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165    170    175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180    185    190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195    200    205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210    215    220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225    230    235    240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245    250    255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260    265    270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275    280    285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290    295    300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305    310    315    320

```

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 164
 <211> 1398
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 164
 atgggatgga gctggacctt tctcttccct ctgtcaggaa ctgcagggtg cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtgggc tggctacaac 240
 cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gttagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gttggtaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg caggggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
 actaactcca tggtagccct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgcac 540
 gtgacctgga actctggatc ccgtgccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccacgcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggtgttaa gccttgata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggaatgtgct accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggaatgatcc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 agggtaaca gtgcagcttt ccttcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaa 1398

<210> 165
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 165
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125



Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 166
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 166
 gatattccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatitacaa cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 300
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtctgtg gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 167
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 167
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 168
 <211> 705
 <212> DNA
 <213> 小家鼠



```

<400> 168
atgatgtcct ctgtcagtt ccttggctc ctgttgcct gtttcaagg taccagatgt 60
gatalccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtcgcct cctctggaga cagggctccc 120
atcagttgca gggcaagica agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatctctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggtc tggaacagat tattctctca ccattitaca cctggagcaa 300
gaagatttgg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggcigat gctgcaccaa ctgtatccat cticccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggigcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 540
aacagttgga ctgacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 169
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 169
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20     25     30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
35     40     45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100    105    110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115    120    125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130    135    140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145    150    155    160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165    170    175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180    185    190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195    200    205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210    215    220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225    230    235    240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245    250    255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260    265    270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275    280    285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290    295    300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305    310    315    320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325    330    335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340    345    350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355    360    365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370    375    380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385    390    395    400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405    410    415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420    425    430    435
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

```



435

440

445

<210> 170
<211> 1344
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 170
gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga cccctagactg gataggagaa attaatccta acagltgggtg tgcctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatlg actgtagaca agtccctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagctt attactgtgc aagattgggc 300
tacgaigata tctacgacga ctggtacltc gatgtciggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
gtctccctcag ccaaaacgac acccccactt gtctatccac tggccccctg atctgctgcc 420
caaaactaact ccatgggtgac cctgggaigc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg 540
cagtcgtacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tggccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg atgtgggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gtttgtatg 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagta gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
ggcagaccga aggtctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gcttgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagltga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gtacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctctcgttaa atga 1344

<210> 171
<211> 466
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 171
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
50 55 60
Asp Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145 150 155 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180 185 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210 215 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225 230 235 240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285



Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 172
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 172
 atgggatgga gctggacatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagaigtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaagagccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtgggc tggctacaac 240
 cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gccgacatc tgaggactct gcagttctat actgtgcaag attgggttac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcttcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgccaa 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttccagc tgcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtacact gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 ccagggtatt ggggtgttaa gccttgata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gtgtgtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggggtcaaa ctgcagcttt cctgtccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcatgc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgggagtg 1200
 cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 173
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 173
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95



Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 174
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 174
 gatattccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa atgggtatca gcagaaacca 120
 gatggaaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagttgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 360
 tccagtggagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 175
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 175
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 176



<211> 702
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 176
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc cgtctgcct ccttgggaga cagggctcct 120
atcagtttga gggcaagica agacattagc aattatttaa attgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaacctct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggitcagtg gcagtgggtc tggaacagat tatctcttca ccatttaciaa cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 420
tccagttagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgaltcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 177
<211> 450
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 177
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Thr Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
115 120 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
130 135 140
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190
Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
210 215 220
Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270
Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
290 295 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
355 360 365
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380
Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu



405
 Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
 420
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450

<210> 178
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 178
 gaggtccaac tgaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tccgtgaagg ctctcggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggaac ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagctt attactgtgc aaaattgggc 300
 tacgaigata tctacgacga ctggatattc gatgtctggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggccccctg gtgtggagat 420
 acaactggct cctcgggtgac tctaggatgc ctgggtcaagg gtatttcccc tgagccagtg 480
 acctgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgaatgtc acacctcccc agctctcctg 540
 cagctcggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
 atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
 agagggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctcttaacct ctgtgggtgga 720
 ccatecgtct tcatcttccc tccaagatc aaggatgtac tcatgatcic cctgagcccc 780
 atggtcacgt gtgtgggtgt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
 ttctgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
 agtactatcc ggggtgtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
 gatttcaaat gcaaggltcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
 aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
 atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
 tacgtggagt ggaccacaaa cgggcaaaac gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
 ctggactctg atggttctta ctctcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
 ttggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
 actaagagct tcctccggac tccgggtaaa 1350

<210> 179
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 179
 Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
 145 150 155 160
 Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
 225 230 235 240



Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
 245 250 255
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 290 295 300
 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335
 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro
 355 360 365
 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380
 Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415
 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460
 Arg Thr Pro Gly Lys
 465

<210> 180
 <211> 1407
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 180
 atgggatgga gctggacatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagctctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcacigac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
 ggaaagaccc tagagtggat aggagaaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagtica agggcaaggc cacatigact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac 360
 gatgatatct acgacgactg gtatttcgal gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcttcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
 actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
 ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccage tctcctgcag 600
 tctggcctct acacctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
 acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
 ggggtcccaa cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
 tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccatg 840
 gtacagtggt tgggtgggtga tgtgagcgag gatgacccag atgtccatgt cagctgggtc 900
 gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
 actatccggg tgggtcagtg cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
 ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaa catctcaaaa 1080
 cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
 actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
 gtggagtggg ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaactga accagtcctg 1260
 gactctgatg gtcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
 gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cagcagggtc tgcacaatca ccacacgact 1380
 aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210> 181
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 181
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45



```

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
      85      90      95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
      100      105      110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
      115      120      125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
      130      135      140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
      145      150      155      160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
      165      170      175
Ser Thr Leu Thr Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
      180      185      190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
      195      200      205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      210

```

<210> 182
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 182
gataatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagtttga gggcaagica agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcaatgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccaattactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcacaa ctgtatccat ctcccacta 360
tccagtgaac agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gttgaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagtigga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccatgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtag 645

```

<210> 183
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 183
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1      5      10
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
      20      25      30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
      35      40      45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
      50      55      60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
      65      70      75      80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
      85      90      95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
      100      105      110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      115      120      125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln
      130      135      140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
      145      150      155      160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
      165      170      175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
      180      185      190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
      195      200      205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

```



210 215 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 184
<211> 705
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 184
atgatgtcct ctgtctcagtt ccttggctctc ctgttgcctt gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatctccc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggatca gcagaaacca 180
gatggaaatt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccaattacaa cctggagcaa 300
gaagattttg ccactttact ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 360
gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacta 420
tccagttagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccatigtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 185
<211> 447
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 185
Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met



355 360 365
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 186
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 186
 gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgcctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actglagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac aictgaggac tctgcagtcct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggctacttc gatgctctggg gcgcaggggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctggctcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagctctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tggccaccgc gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggctcacg 780
 tgtgtgtggt tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagatg 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgtctcagtc gigaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtc gctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtggg atgggcagcc agcggagaaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgtctgtg gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 187
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 187
 Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205



Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<10> 188
 <11> 1401
 <12> DNA
 <13> 小家鼠

<400> 188
 atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagctctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagtcca agggcaaggc cacatigact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatactc acgacgactg gtacttcgat gtciggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcttcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
 actaactcca tgggtaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gtgtgtgtag acatcagcaa ggatgatccc gagggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt ccttgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcatgc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatctga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<10> 189
 <11> 213
 <12> PRT
 <13> 小家鼠

<400> 189
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15



```

Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
      20      25      30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
      35      40      45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
      65      70      75      80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
      85      90      95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
      100      105      110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
      115      120      125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
      130      135      140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
      145      150      155      160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
      165      170      175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
      180      185      190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
      195      200      205
Asn Arg Asn Glu Cys
      210

```

<210> 190
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 190
caaatgttgc tctccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tcttccccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg ctctctggagt ccttggtcgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca tigtcaagag ctccaacagg aatgagtgtt ag 642

```

<210> 191
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 191
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
  1      5      10      15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
      20      25      30
Leu Ser Val Ser Pro Gly Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
      35      40      45
Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
      50      55      60
Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
      65      70      75      80
Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
      85      90      95
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
      100      105      110
Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
      115      120      125
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
      130      135      140
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
      145      150      155      160
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
      165      170      175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser

```



Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu
		195					200					205			
Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser
	210					215					220				
Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys					
225					230					235					

<210> 192
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 192
 atggattttc aagtgcagat tticagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
 gtcacaatga ctgacagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
 ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
 ggtcgccttc gtggcagtggt gctcgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
 gctgaggaag ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgcigcac caactgtatc catcttcca 420
 ccatccagt agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tctgcttctt gaacaacttc 480
 taccacaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacccctc 600
 acgttgacca aggacagagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 193
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 193
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys



```

          325          330          335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
          340          345          350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
          355          360          365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
          370          375          380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385          390          395
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
          400          405          410          415
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
          420          425          430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
          435          440          445

```

<210> 194
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 194
gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaagggtg 60
tcctgcacag ctctggctt cgacattaa gactactata tacactggat gaaacagagg 120
cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatggatg gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaact 420
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtctat tccctgagcc agtgacagtg 480
acctgggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctacagtgact gtcccttcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggatgtgt gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
ttcccccaa agccccagga tgtgtctacc attactctga ctccaaagg cactgtgtgt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gagggtgaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac ttccgctca 900
gtcagtgaa cttccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tlcctaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccatcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaataact 1260
ttcacctgtc ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagectctcc 1320
cactctcctg gtaaatga 1338

```

<210> 195
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 195
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1          5          10          15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln
          20          25          30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile
          35          40          45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu
          50          55          60
Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
65          70          75          80
Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
          85          90          95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
          100          105          110
Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
          115          120          125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
          130          135          140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
145          150          155          160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
          165          170          175

```



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

<210> 196
 <211> 1395
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 196
 atgaaatgca gctgggtcat ctctctcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagaa 60
 gtccagctgc aacagctctg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caagggtgcc 120
 tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
 gaccagggcc tggagtggat tggagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttggc 240
 ccgaagttcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
 caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgiggag agaagactac 360
 gatgggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 420
 gccaaaacga caccctcacc tgtctatcca ctggccccctg gatctgtctgc ccaactaac 480
 tccatgggtga ccttgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
 tggaaactctg gatccctctc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtctc gcagtctgac 600
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgcccacc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gatttggtgt gtaagccttg catatglaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc 780
 ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtgtg 840
 gttagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct gggtttaga tgatgtggag 900
 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
 aacagtgcag ctctccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
 agcttgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
 tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatacttct 1320
 acctgtcttg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
 tctcctggta aatga 1395

<210> 197
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 197



Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 198
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 198
 gatctccaga tgacacagac tacttctccc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atcagttgca gggcaagtcg ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
 aggttcagtg gcagtggttc tggaacaaat tattctctca ccattacca cctggagcaa 240
 gatgatctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360
 tccagttagc agttaacatc tggaggtagc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 199
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 199
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln



Asn	Gly	Val	165	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	170	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	175	Asp	Ser	Thr
			180	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	185	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	190	Tyr	Glu	Arg
Tyr	Ser	Met	195	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	200	Thr	His	Lys	Thr	205	Ser	Thr	Ser	Pro
His	Asn	Ser	210	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	215	Asn	Glu	Cys		220				
Ile	Val	Lys	225						230									

<210> 200
 <211> 705
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 200
 atgatgtcct ctgtcagtt ccttggctc ctgttgcct gttttcaagg ttccagatgt 60
 gatctccaga tgacacagac tacttctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtc ggacattagc aattatttaa actggatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
 aggttcagtg gcagtggttc tggaaacaa tattctctca ccattacca cctggagcaa 300
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat ctgcaccaaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gttgaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccatgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 201
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 201
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys



305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 202
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 202
 gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcttagagt galaggagag attaatccta acagtgggtg tcttggttac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtc attactgtgc aagattgggc 300
 tactatggta actacagga ctggatattc gatgtctggg gcgcaggagac cacggtcacc 360
 gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccccctgg atctgtctgc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtctgc 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tggccaccgc gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 tggcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactctcc ccccaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgtgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agtgcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgtccagtc glgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc ttcccttgc ccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacac attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtc gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcgagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctct atttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactitca cctgtctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggttaa atga 1344

<210> 203
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 203
 Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ser Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160



Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 204
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 204
 atgggatgga gctggaccit tctcttctc ctgtcaggaa ctctgggtgt cctctctgag 60
 gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaagagacc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
 cagaagttca aaggcaaggc cacatlgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagcttatt actgtgcaag attgggctac 360
 tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tctcttgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgccc 480
 actaactcca tggtagccct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttccagc tgcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctc ccagcacctg gccacgcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccctgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggttcaaca gtgcagcttt ccttcccccc atcagaaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtacgac tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtgggaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 accttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 205
 <211> 215



<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 205

```

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20           25           30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35           40           45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50           55           60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
 65           70           75           80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
 85           90           95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
100           105           110
Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
115           120           125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130           135           140
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145           150           155           160
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165           170           175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180           185           190
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195           200           205
Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210           215

```

<210> 206

<211> 645

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 206

```

cagattgttc tcaccagtc tcaccgaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
ccaggatctt cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtcca 180
gtctgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gccctagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccccaag acatcaatgt caagtggag atgatggca gtgaacgaca aaatggcgct 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

```

<210> 207

<211> 237

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 207

```

Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
 1           5           10           15
Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
 20           25           30
Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35           40           45
Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50           55           60
Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65           70           75           80
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85           90           95
Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100           105           110
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115           120           125
Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser

```



```

      130      135      140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145      150      155      160
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
      165      170      175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
      180      185      190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
      195      200      205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
      210      215      220
Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225      230      235

```

<210> 208
 <211> 711
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 208
atggattctc aagtgcagat ttccagcttc cttctaatca gtgccttagt caaaatgtcc 60
agaggacaga ttgttctcac ccagctccca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag 180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga 240
gtcccagctc gcttcagtg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt 300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg 360
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccaic 420
ttcccacat ccagtgagca gttaacatct ggagggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggagagatt atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagtggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacttg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc catcgtaag agcttcaaca ggaatgagtg t 711

```

<210> 209
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 209
Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100      105      110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115      120      125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130      135      140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145      150      155      160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
      165      170      175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180      185      190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195      200      205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210      215      220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225      230      235      240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
      245      250      255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260      265      270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln

```



275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 210
 <211> 1335
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 210
 gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctgggtgaagc ctggggcctc agtgaagatg 60
 tccgtgaagg ctcttgata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggagaga gccttgagt gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
 aaccacaagt tcaagggaac ggccacattg actgtagaca aatccctccaa cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagagc 300
 gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaatc 420
 aactccatgg tgacctggg atgacctggc aagggtatc tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctccagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gtgtgaagcc ttgcataatg acagtcaccg aaglatcatc tgtcttcac 720
 ttcccccaaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctccaaagg cactgtgtgt 780
 gtggttagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgaggaggcagt tcaacagcac ttcccgctca 900
 gtacgtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt ccaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagcttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacagggtga caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagctcga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggagggc aggaataact 1260
 ttacactgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctcctg gtaaa 1335

<210> 211
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 211
 Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 His Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 115 120 125



Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
 130 135 140
 Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160
 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 212
 <211> 1392
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 212
 atgggatgga actggatctt tctcttccctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60
 gtccagctgc aacaaatctgg acctgagctg gtgaagccctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
 ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
 cacaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
 cagctcaaca gctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag agagacggcc 360
 gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
 gccaaaacga caccctcatc tctctatcca ctggcccttg gatctgctgc ccaaactaac 480
 tccatgggtga ccttgggatg ccttggtaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtggac 540
 tggaaacttg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagctgac 600
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgccaccc gccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
 ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgt 840
 gtgacacatc gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct gggttgtaga tgatgtggag 900
 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
 aaggctccac agatgtiacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttg 1200
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
 tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatacttct 1320
 acctgctctg tgttacctga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccacc 1380
 tctccgtgta aa 1392



<210> 213

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 213

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20      25      30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35      40      45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50      55      60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65      70      75      80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
85      90      95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100     105     110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115     120     125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130     135     140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145     150     155     160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165     170     175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180     185     190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195     200     205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210     215

```

<210> 214

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 214

```

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttgggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttata ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcia atctcgcatc aggagtccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactataic atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtagaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gccctgtgtg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgctac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

```

<210> 215

<211> 237

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 215

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1      5      10      15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20      25      30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35      40      45

```



```

Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50      55      60
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65      70      75      80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
      85      90      95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
      100      105      110
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
      115      120      125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
      130      135      140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145      150      155      160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
      165      170      175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
      180      185      190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
      195      200      205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
      210      215      220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225      230      235

```

<210> 216

<211> 711

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 216

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga 120
gtaacaatca catgcccgc ctcactttca gttacatctt ctatcttaa ttggtatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatacteta catctaactt cgcatacaga 240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tataatcatca 300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tgggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactccagag agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaaag agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtgt 711

```

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 217

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
      100      105      110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
      115      120      125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
      130      135      140

```



Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
		165							170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180						185					190		
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
	195						200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
	210					215					220				
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
			245						250					255	
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		260						265					270		
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275					280					285			
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser
	290					295					300				
Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
		340						345					350		
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
	355						360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
			405						410				415		
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
	435						440					445			

<210> 218
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體序列

<400> 218
 gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaa catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaggaag agttacaat acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agtgcctcca ccaagggcc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagt cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtgggtc gcgtcttcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaagggtc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaaacaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtglacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260
 aacgtctct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 219
 <211> 466



<12> PRT

<13> 人工序列

<20>

<23> 人化抗体序列

<400> 219

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1      5      10      15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20      25      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35      40      45
Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50      55      60
Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Thr Thr Tyr Asn
65      70      75      80
His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
85      90      95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100     105     110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
115     120     125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130     135     140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145     150     155     160
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165     170     175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180     185     190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195     200     205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210     215     220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225     230     235     240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245     250     255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260     265     270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275     280     285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290     295     300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305     310     315     320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325     330     335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340     345     350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355     360     365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370     375     380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385     390     395     400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405     410     415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420     425     430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435     440     445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450     455     460
Gly Lys
465

```

<10> 220

<11> 1398

<12> DNA

<13> 人工序列

<20>



<223> 人化抗體序列

<400> 220

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaacctg gagcaagcgt aaaggttagt 120
tgcaaaagcat ctggatcacac atttaccgac tactacatga atigggtagc acaagcccct 180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat 240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcttatatg 300
gaactttccct catigagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc 360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatac ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgicg 540
tggaaactcag gcgtcttgac cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 600
ggactctact ccttcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tgcagtgccc accgtgcccga gcaccacctg tggcaggacc gtcagcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
gtgggtgtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggagggtgc ataagccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggcttcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctcttctt tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtgga gcagggggaa 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tccctgtctc cgggtaaa 1398

```

<210> 221

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 221

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20          25          30
His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
 35          40          45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50          55          60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65          70          75          80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 85          90          95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100          105          110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115          120          125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130          135          140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145          150          155          160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165          170          175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180          185          190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195          200          205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210          215

```

<210> 222

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列



<400> 222
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcaic aactatatac tcaaatcaic ttcatlgggt ccaacagaaa 120
cccggcaaaag caccataaia acttatatac ggacacatcaa atctcgcaic aggcgticct 180
tcaagatttt caggctctgg ctccaggcacc gacittactic ttacaataic ctccctccaa 240
ccgaagact tgcgaacctt ttactgtcaa caatgggtcc catatccact cacatttggc 300
ggcggcaca aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagltgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggcctaaat acagltggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg 540
acgttgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgctac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 223

<211> 237

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 223

Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp
1				5				10					15		
Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
			20				25					30			
Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Val	Ser
			35				40					45			
Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Asn	His	Leu	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly
			50			55					60				
Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile	Tyr	Gly	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly
65					70					75				80	
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
			85					90						95	
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
			100					105					110		
Gln	Trp	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
			115				120					125			
Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser
			130			135					140				
Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn
145					150					155				160	
Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala
			165					170						175	
Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys
			180				185						190		
Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp
			195				200					205			
Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu
			210			215					220				
Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys			
225					230					235					

<210> 224

<211> 711

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 224

atggacatga gggctcccgct tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgagggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagcttcca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttgggttcaa 180
cagaaccccg gcaaaagcacc taaatcacit atatacgga catcaaatct cgcacaggc 240
gttcttcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300
ctccaacccg aagacttgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360
tttggcgcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttcccgccat ctgatgagca gttagaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accttgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711



<210> 225
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體序列

<400> 225
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 226
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> 人工序列



<220>
<223> 人化抗體序列

<400> 226
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
ccitggacaag ggcttgagtg gatttgaagg attgatcctg agaatgggtg tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtag ctccctactgg tacttctgat tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctatgtccctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgccttg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccgggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
gtcctacagt cctcaggact ctacitccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
ttcggcacc ccagacacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggaggac 660
aagacagtat agcgcaaatg ttgtgtcag tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca 720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 780
ccitagggtca cgtcgtggtt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840
tggtacgtgg acgctgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 900
aacagcaggt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcttcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta ccccgagac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200
atgttgagct ccgacggctc ctcttccctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcattctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac 1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 227
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人化抗體序列

<400> 227
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile
35 40 45
Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65 70 75 80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
115 120 125
Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145 150 155 160
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
180 185 190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
225 230 235 240
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 228

<211> 1410

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 228

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
 tgcagggttt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actgggtgag acaggcccc 180
 ggacaagggc ttgagtggtat tggaggatt gatcctgaga atggtgatac ttatatgac 240
 ccgaagtccc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
 gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaggcggat 360
 tatttccacg atggtacctc ctactggtag ttcatgtctt ggggccgtgg caccctgggc 420
 accgtctcta gtcctccac caagggccca tccgtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480
 agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtag aggaactatt cccgaaccg 540
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtag ccgtgccctc cagcaacttc 660
 ggaccccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
 acagttgagc gcaaatgttg tctcgagtc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
 ccgtcagttc tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggacccct 840
 gaggtcagct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
 tacgtggagc gcgtggaggt gcalaattgcc aagacaaagc cacgggagga gcagtccaac 960
 agcacgttcc gttgtgtcag cgtctctacc ttgtgtcacc aggaactggc gaacggcaag 1020
 gattacaagt caagggtctc caacaaagggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
 aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcctccatc ccgggaggag 1140
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaa gcttctaccc cagcgacatc 1200
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

<210> 229

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 229

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60



Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 230
 <211> 639
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

<400> 230
 gacatccagt tgaccagctc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact gglatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg ctcttggggt cccatcaagg 180
 ttccagcgga gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa ctattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcgaggag 300
 accaagggtg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaatctgga aactgcctct gttgtgtgcc tgcgtgaataa ctctatccc 420
 agagaggcca aagtagcagt gaagggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgag aagtcaccca tcagggcctg 600
 agctgccccg tcacaaagag ctcaacagg ggagagtgt 639

<210> 231
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

<400> 231
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 50 55 60
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110
 Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser



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

<210> 232
 <211> 705
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體序列

<400> 232
 atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccagggtgcc 60
 agatgtgaca tccagttgac ccagctccca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcacatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
 ccagggaag ccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggccca 240
 tcaagttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
 cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgacccact caggttcggc 360
 ggagggaacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
 ccatctgatg agcagttgaa atctgggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
 tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cccccaatc gggttaactcc 540
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagcttacc cctgcgaagt caccatcag 660
 ggcttgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 233
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗體序列

<400> 233
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys



Thr	Lys	275	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	280	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	285	Arg	Val	Val	Ser
290	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	295	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	300	Lys	Glu	Tyr	Lys
305	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	310	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	315	Glu	Lys	Thr	Ile
	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	330	Thr	Leu	Pro	
	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	335	Thr	Cys	Leu	
	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	340	Glu	Ser	Asn	
	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	345	Leu	Asp	Ser	
385	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	350	Lys	Ser	Arg	
	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	355	Glu	Ala	Leu	
	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	360	Gly	Lys		
														365				
														370				
														375				
														380				
														385				
														390				
														395				
														400				
														405				
														410				
														415				
														420				
														425				
														430				
														435				
														440				
														445				

<210> 234
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人化抗體序列

<400> 234
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctctcggatt cgacatlaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggta gactgaattt 180
 gccccgaagt tccccggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccittat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
 agtgcctcca ccaaggggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gacgacctcc 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcttggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcag 780
 tgcgtgggtg tggagctgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggctgtggag tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtgtgca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgaaggctct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaacatctc caaaacaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggica ccctgacctg cctgttcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca caccctccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 235
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人化抗體序列

<400> 235
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80



Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 236
 <211> 1398
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

<400> 236
 atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagctcgg ggctgagggtg aagaagcctg gggccctcagt gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggtat cgggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
 ccgaagtcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccacagcac agcctacatg 300
 gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac 360
 gatgtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg ccttgggctg ccttggtcaag gactacttcc ccgaaccgtt gacgggtgtc 540
 tggaaactcag ggcctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 600
 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagcttcc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840



```

gtggtggigg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggltgc ataattgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tccctaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aagggttcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatttccaa aaccaagggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggcttcttct tcccttacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcagggggaa 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggci ctgcacaacc actacacgca gaagagccct 1380
tccctgtctc cgggtaaa 1398

```

<210> 237

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
1 5

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 240

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

<210> 242

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠



<400> 243
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 244
Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 245
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 246
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 247
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 247
Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 248
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 248
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 249
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 249
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 250
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠



<400> 250
 Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 251
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 251
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 252
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 254
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 255
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 256
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 257
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 257



Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 258
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 259
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 259
Leu Gly Tyr Asp Asn Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 260
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 260
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 261
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 262
Leu Gly Tyr Asp Asn Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 263
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 264
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys



1 5 10 15
Gly

<210> 265
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 265
Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 266
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 266
Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 267
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 267
Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 268
Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 269
Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 270
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 271



Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 272
Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 273
Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 274
Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 275
Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 276
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 277
Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 278
Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
1 5 10



<210> 279
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 279
 Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 280
 Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 281
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 281
 Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
 1 5 10

<210> 282
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 282
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 283
 Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 284
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 285
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠



<400> 286
Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 287
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 287
Asp Tyr Phe Ile His
1 5

<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 288
Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 289
Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 290
Asp Phe Tyr Leu His
1 5

<210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 291
Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 292
<211> 16
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 292
Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠



<400> 293
Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 294
Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15
Gly

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 295
Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 296
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 296
Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 297
Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 298
Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

<210> 299
<211> 130
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 299
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
1 5 10 15
Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
20 25 30
Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly
50 55 60
Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80



Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 115 120 125
 Lys Arg
 130

<210> 300
 <211> 390
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 300
 atggattttc aggtgcagat tticagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60
 agtggagaaa ttgtgtcac ccagcttcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcacatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtccag 180
 cagaagttag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtgg cagtggtatc gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aagaatgctg cacattattac tgtaacagt ggactactac gtatacgttc 360
 ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 301
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 301
 Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Ala Val
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 302
 <211> 423
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 302
 atgggatgga actggatcat ctcttctctg atggcagtggt ttacagggtt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagctctg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacaggggc tggagtggat tggaggatg gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagticc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatgggt actactatgc tgtggactac tgggttcaag gaacctcggg cacagttctg 420
 agc 423

<210> 303
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

<400> 303
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp



```

1      5      10      15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20      25      30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35      40      45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50      55      60
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65      70      75      80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
85      90      95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100      105      110
Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115      120      125
Lys Arg
130

```

<210> 304
 <211> 390
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 304
atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgcctgtggc gccgggcgcg 60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccc agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttacctgac cattagcagc 300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctatacctt 360
ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt 390

```

<210> 305
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 305
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
1      5      10      15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20      25      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35      40      45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50      55      60
Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65      70      75      80
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85      90      95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100      105      110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115      120      125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130      135      140

```

<210> 306
 <211> 423
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 306
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcgcgcg cgaccggcgc gcatagcgaa 60

```



```
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaaagcga gcggccttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccaggggc tggaaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc
```

<210> 307

<211> 127

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 307

```
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
100 105 110
Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125
```

<210> 308

<211> 381

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 308

```
atgatgtcct ctgtcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gataatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattage agttatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagatatgg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cgggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t 381
```

<210> 309

<211> 139

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 309

```
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135
```

<210> 310

<211> 417

<212> DNA



<213> 小家鼠

<400> 310

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggaat tggatataat aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gctgaccctc tgagggtctt gcgggtctat actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 311

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 311

Met	Met	Ser	Ser	Ala	Gln	Phe	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Cys	Phe	Gln
1				5				10					15		
Gly	Thr	Arg	Cys	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
			20				25					30			
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp
		35				40					45				
Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
	50				55					60					
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Arg	Leu	Asn	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
65				70				75						80	
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
			85					90					95		
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asp	Ile
		100					105					110			
Lys	His	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	
		115				120						125			

<210> 312

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 312

atgatgtcct ctgtctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgaccagctc tccatctctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc 120
atcacttgcc gcgcaagtca ggaatttagc agctatttaa attggatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca 240
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactcttca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc 360
accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 313

<211> 139

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗體序列

<400> 313

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



85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 314
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 314
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 315
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 315
 Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15
 Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
 20 25 30
 Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80
 Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110
 Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

<210> 316
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 316
 atgaagtcac agaccagggt ctttgtatcac atgttgctgt ggttgctgtg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccagtc ggaatgtctt actgctgtag cctggatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctactact gatttactgg gcatccacc ggcacactgg agtcctgat 240
 cgcttcacag gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattattt ctgtcaaca tatagcagct atcctctcac gtctgggtgt 360
 gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210> 317
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 317




```

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1      5      10      15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20     25     30
Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35     40     45
Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50     55     60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
 65     70     75     80
Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85     90     95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100    105    110
Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115    120    125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130    135

```

<210> 318
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 318
atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagictgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagtigtcc 120
tgcaaaagctt ctggccttcaa tattaaagac tactatattgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatactgaga atgggtgat tatatatgac 240
ccgaaggtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gccctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgtatgctgt 360
gacccgcctt ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

```

<210> 319
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 319
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1      5      10      15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20     25     30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 35     40     45
Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50     55     60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
 65     70     75     80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85     90     95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100    105    110
Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115    120    125
Lys Arg
130

```

<210> 320
 <211> 390
 <212> DNA
 <213> 人工序列

```

<220>
<223>

<400> 320
atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggct gcgcggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccattt cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtagcgctg gtatcagcag 180

```



```

aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcca gcacccgcca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcgccag cggcagcggc accgatitaa ccctgacat tagcagcctg 300
cagccggaag atititgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcgcca ccaaatgga aattaaact 390

```

<210> 321
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 321
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
1      5      10      15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20      25      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35      40      45
Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50      55      60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65      70      75      80
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85      90      95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100      105      110
Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115      120      125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130      135

```

<210> 322
 <211> 414
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 322
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaaagcga gcggcittaa cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccaggggcc tggaaatgat cggccgcatt gatccggaac acggcgatat tatttatgat 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gccctgcgag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
gatccggcgt gggttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gagc 414

```

<210> 323
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 323
Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
1      5      10      15
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
20      25      30
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
35      40      45
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50      55      60
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
65      70      75      80
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
85      90      95
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100      105

```

<210> 324
 <211> 324



<12> PRT

<13> 小家鼠

<400> 324

```

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1      5      10      15
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20     25     30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35     40     45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50     55     60
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65     70     75     80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85     90     95
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100    105    110
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115    120    125
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130    135    140
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145    150    155    160
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165    170    175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180    185    190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195    200    205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210    215    220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225    230    235    240
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
245    250    255
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260    265    270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
275    280    285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290    295    300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305    310    315    320
Ser Pro Gly Lys

```

<210> 325

<211> 106

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 325

```

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1      5      10      15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20     25     30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35     40     45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50     55     60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65     70     75     80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85     90     95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100    105

```

<210> 326

<211> 327

<212> PRT

<213> 人類



<400> 326
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 327
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 327
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 328
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 328



Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 329
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 329
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 330
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 330
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly



210	215	220
Glu Cys		
225		
<210> 331		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> 小家鼠		
<400> 331		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr		
20 25 30		
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35 40 45		
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe		
50 55 60		
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65 70 75 80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln		
100 105 110		
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115 120 125		
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130 135 140		
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145 150 155 160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165 170 175		
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180 185 190		
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195 200 205		
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210 215 220		
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225 230 235 240		
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245 250 255		
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260 265 270		
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275 280 285		
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290 295 300		
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305 310 315 320		
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325 330 335		
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340 345 350		
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355 360 365		
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370 375 380		
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385 390 395 400		
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405 410 415		
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
420 425 430		
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435 440 445		

<210> 332
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 332



Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 333
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 333
 Ala Lys Thr Thr Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 50 55 60
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320
 Ser Pro Gly Lys

<210> 334
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 334
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr



```

      20      25      30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
      65      70      75      80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
      85      90      95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
      100      105      110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
      115      120      125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
      130      135      140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
      145      150      155      160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
      165      170      175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
      180      185      190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
      195      200      205
Asn Arg Asn Glu Cys
      210

```

<210> 335
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 335
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
      100      105      110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
      115      120      125
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
      130      135      140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
      145      150      155      160
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
      165      170      175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
      180      185      190
Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
      195      200      205
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
      210      215      220
Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
      225      230      235      240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
      245      250      255
Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
      260      265      270
Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
      275      280      285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
      290      295      300
Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
      305      310      315      320
Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
      325      330      335

```



Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Lys
 340 345 350
 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 355 360 365
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
 405 410 415
 Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 336
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 336
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 337
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 337
 gatataccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgaga gcgtgggaga tcgctgacc 60
 attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgtg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180
 cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
 gaagatttgg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
 ggcaccaag tggaaattaa acgt 324

<210> 338
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 338
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115



<210> 339
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 339
gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctgggaatg gatcggcgcg attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcaggggcg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgaigat acccggtgtt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgaiccg cgtgttttac ctattggggc cagggcaccc tggtagaccg ctcgagc 357

<210> 340
<211> 1395
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 340
atggacttga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc cactccgag 60
gtgcagctgg tgcagctcgg ggctgagggt aagaagcctg ggtccctcgt gaaggtctcc 120
tgaaggctt cttgttttac ctccaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctt 180
ggtaagggtc ttgagtggtt gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagtcca agggcgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gccctgcgtc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccglttgc tttactggggc caagggactc tggtagaccg ctctagtgc 420
tcaccaagg gcccatcgggt ctcccccctg gcgcccctgt ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcgggcc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccttccagca acttccggac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcaca gcccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
ttcccccaa aaccacaaga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagtcca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gagcagcagt tcaacagcac gtccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcgag 1080
ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccaccagc acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgtgtga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct cgtgtatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 341
<211> 213
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 341
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe



195
Asn Arg Gly Glu Cys
210

200

205

<210> 342
<211> 639
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 342
gacatccaga tgaaccagtc tccatccicc ctgtctgcat ctgtaggatga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagica ggatattagc agctatttaa atiggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtg gggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttacictca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgcgtgaataa ctctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcggttaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgtg 540
agcaaagcag actacagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttaacagg ggagagtgt 639

<210> 343
<211> 235
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 343
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val
65 70 75 80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110
Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 344
<211> 705
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 344
atggacatga ggggtcccg ctagctccctg gggctccctgc tgcgtgggt gagaggtgcc 60
agaigtgaca tccagatgac ccagictcca tcttccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
gtcaccatca ctgtccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaatig gtatcagcag 180
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctacccat cagcagctctg 300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt 360
caaggcacca aggtggagat caaacgtac gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gccctctgtt tgtgcctgct gaataacttc 480



```

taicccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagcttacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgccgcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

```

<210> 345
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 345
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20     25     30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100    105    110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115    120    125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130    135    140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145    150    155    160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165    170    175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180    185    190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195    200    205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210    215    220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225    230    235    240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245    250    255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260    265    270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275    280    285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290    295    300
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305    310    315    320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325    330    335
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340    345    350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355    360    365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370    375    380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385    390    395    400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405    410    415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420    425    430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435    440    445

```

<210> 346
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 346



```

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagt gatgggtat atcaaccctt ataagtatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgccttactgg ggccaaggga ctctgggtac cgtctctagt 360
gcciccacca agggcccaic ggctctcccc ctggcgccct gctccaggag caccctccgag 420
agcacagcgg ccttggtcag cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 480
tggaaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 540
ggactctact ccttcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatgttgtg tccagtgtcc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtggtgtgtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cactgtccgt 900
gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggcttcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 1200
ggctctctct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcagggggaa 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

```

<210> 347
 <211> 465
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 347
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1          5          10          15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20          25          30
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35          40          45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50          55          60
Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65          70          75          80
Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85          90          95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100          105          110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115          120          125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130          135          140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145          150          155          160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165          170          175          180
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
185          190          195
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
200          205
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210          215          220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225          230          235          240
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
245          250          255
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260          265          270          275
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
280          285          290
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
295          300
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305          310          315          320
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325          330          335
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340          345          350
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

```



355 360 365
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 370 375 380
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 405 410 415
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460
 Lys
 465

<210> 348
 <211> 1395
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 348
 atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagctcgg ggctgagggt aagaagcctg ggctcctcgg gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctgggtttac ctccaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccccc 180
 ggtaaggggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatataac 240
 gagaagtcca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gccctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggcctgct ggtaaggac tacitccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ccttgaccag cggcgtgcac accctcccag ctgtcctaca gtcttcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
 acctgcaacg tagatcaca gccacgcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttgtgtcg agtccccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc 780
 tccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cagctgcgtg 840
 gtgggtggac tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcggtg 900
 gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gagggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020
 gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgccttgt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
 tcttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
 ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 349
 <211> 417
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 349
 atggaatgga tctggatatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtt ccactctgag 60
 gtgcagctgg tgcagctcgg ggctgagggt aagaagcctg ggctcctcgg gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctgggtttac ctccaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccccc 180
 ggtaaggggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatataac 240
 gagaagtcca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gccctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 350
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 350
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala



```

      50      55      60
Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65      70      75      80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
      85      90      95
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      100      105      110
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
      115      120      125
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
      130      135      140
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
      145      150      155      160
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
      165      170      175
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
      180      185      190
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
      195      200      205
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      210      215

```

<210> 351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 351
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 352
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 352
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 353
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

<210> 354
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 354
 gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcca gagggccacc 60
 atcgccgca aggccagcca aagtgtgat tatgatgga ctagtatat gaattggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaactc ctcactatg ctgcatcca tctagaatct 180
 gagatcccag ccaggittag iggcactggg tctgggacag acticaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggaatccgttc 300
 acgttcggag gggggaccaa gtggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttccac catccagiga gcagttaaca tctggagggt cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct accccaaaga catcaatgic aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
 aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
 agcaccttca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
 actcacaaga catcaacttc acctatgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 355
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> 小家鼠



```

<400> 355
Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1      5      10      15
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20     25     30
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35     40     45
Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50     55     60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65     70     75     80
Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85     90     95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
100    105    110
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu
115    120    125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130    135    140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145    150    155    160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165    170    175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180    185    190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195    200    205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210    215    220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225    230    235

```

<210> 356
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

```

<400> 356
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacatttgtt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcca gagggccacc 120
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggittag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag gggggaccaa gtgggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagtaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtal gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccatgttc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

```

<210> 357
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

```

<400> 357
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1      5      10      15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
20     25     30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35     40     45
Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100    105    110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115    120    125

```



Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190
Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
210 215 220
Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240
Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
245 250 255
Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305 310 315 320
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
340 345 350
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365
Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400
Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430
Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 358
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 358
Thr Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 359
Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asp

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 360
Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 361



<211> 1329
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 361
caggiccaac tacagcagcc tgggactgag ctgggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tccgtgaagg ctcttggtc catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gcccttgagtg gattggcaig attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctggggicaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacac taactccatg 420
gtgaccttgg gatgcctggg caagggtctat ttccctgagc cagtgcagtg gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccgagtg tccctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gctcagtgac tgtcccttcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgltgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggtattg 660
ggltgtaagc ctgtcatatg tacagtccta gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 720
aagcccaagg atgtgtctac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatcccg ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840
acagctcaga cgcaacccc ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagttaa 900
cttccccca ctgcaccaga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagictg 1080
acctgcata taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctttacttcc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320
ggtaaatga 1329

<210> 362
<211> 461
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 362
Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
20 25 30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
35 40 45
Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
130 135 140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
145 150 155 160
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
195 200 205
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
210 215 220
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
225 230 235 240
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
275 280 285
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
290 295 300
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
305 310 315 320



Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 325 330 335
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 355 360 365
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 375 380
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 390 395 400
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 410 415
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 425 430
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 440 445
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 363
 <211> 1386
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 363
 atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacagggtg ccaactcccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
 tgaaggctt ctggctacat ctccaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggtat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact ctgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 caccitcagcg gcccgacatc tgttgattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggticta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcttc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgtct cccaaactaa ctccatgggt 480
 accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgc ctggaactct 540
 ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
 ctgagcagct cagtactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt caccitgcaac 660
 gtgcccacc cggccagcag caccaagggt gacaagaaaa ttgtgccag ggatttgtgt 720
 tgaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt ccccccacag 780
 cccaaggatg tgcctacatc tactctgact cctaagggtc cgtgtgttgt ggtagacatc 840
 agcaaggatg atcccagggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 900
 gctcagacgc aaccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgtcagt cagtgaactt 960
 cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagtcca aatgcagggt caacagtgc 1020
 gcttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
 cagggtgata cagttccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagcttgacc 1140
 tgcataaata cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac 1260
 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cactgtctct 1320
 tgtttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gccttccca ctctcttgtt 1380
 aaatga 1386

<210> 364
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 364
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 365
 <211> 318



<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 365
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtaica gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtg gggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc 300
accaagggtg agatcaaa 318

<210> 366
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 366
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 367
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg ctcttggttt taccctcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgctcttagt 360

<210> 368
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 368
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 369
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠



<400> 369
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tgcgtgacc 60
attaccigca aagcgagcca ggaigigtit accgcgggtg cgtgggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210> 370
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 370
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 371
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 371
gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt 60
agctgcaaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gccctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcgggtg attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctgcagc 357

<210> 372
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 372
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 373
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 373
gataitcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgca gcgtgggcga tgcgtgacc 60



attacctgca gcgigagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
 ccgggcaaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
 agccgcittta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttacc tgaccattag cagcctgcag 240
 ccggaagatt ttgcgaccta ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctittgccag 300
 ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

<210> 374
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 374
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 375
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 375
 gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgccggaa gtgaaaaaac cggggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcгааag cgagcggcct taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcccagg gcctggaatg gatgggcccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
 gtgccgaaat ttcaggggccg cgtgaccaig accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaagc 300
 ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtc 360
 tcgagc 366

<210> 376
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 376
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 377
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 377
 gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
 ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180



cgatttcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgicacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300
ggcacaagaag ttgaaattaa a 321

<210> 378
<211> 123
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 378
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 379
<211> 369
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 379
gaggtgcagc tgggtcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcaattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacctta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcatttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
gtctctagt 369

<210> 380
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 380
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
85 90 95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 381
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 381
gacatccagc tgaccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttgggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgctcctc ttcagttaca tcttcttctc ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagtcccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactataac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt ttttccaag cacattcgga 300



ggaggtacaa aagtagaaat caag

324

<210> 382
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 382
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 383
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 383
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaaag catctggata cacattttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcatigag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt 363

<210> 384
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 384
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20 25 30
His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 385
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 385
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcatgtggt ccaacagaaa 120
cccggcaaa gacctaatac acttatatac ggcacatcaa atctcgcac aggcttctt 180
tcaagatttt caggctctgg ctccaggacc gactttactc ttacaataac ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatgttctt catatccact cacatttggc 300
ggcggcacia aagtagaaat taaa 324



<210> 386
<211> 125
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 386
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 387
<211> 375
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 387
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa gggtaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctccctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagt 375

<210> 388
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 388
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 389
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 389
gacatccagt tgacccagtc tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agcttctgat ctatgccaca tccaacctgg ctctctgggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa ctattactg tcagcagctg agtagtgacc caticacgti cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 390
<211> 121



<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 390

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20      25      30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35      40      45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50      55      60
Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100      105      110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115      120

```

<210> 391

<211> 363

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 391

```

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagtg gatcggaagg gtgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccggggcaa ggtaaccatg accacagaca cgtccalcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtitccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 363
agt

```

<210> 392

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗体序列

<400> 392

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20      25      30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35      40      45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100      105      110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115      120      125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130      135      140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145      150      155      160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165      170      175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180      185      190
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195      200      205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210      215      220

```



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

<210> 393

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人化抗体序列

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270



```

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

```

<210> 394
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 394
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
195 200 205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
210 215 220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

```



```

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
              325              330              335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
              340              345              350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
              355              360              365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
              370              375              380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
              385              390              395              400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
              405              410              415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
              420              425              430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
              435              440              445
Pro Gly
              450

```

<210> 395
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人化抗体序列

```

<400> 395
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20      25      30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50      55      60
Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100     105     110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115     120     125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130     135     140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145     150     155     160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165     170     175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180     185     190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195     200     205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210     215     220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225     230     235     240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245     250     255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260     265     270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275     280     285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290     295     300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305     310     315     320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325     330     335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340     345     350

```



```

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
      355      360      365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
      370      375      380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
      385      390      395      400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
      405      410      415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
      420      425      430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435      440      445

```

<210> 396

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>人化抗体序列

<400> 396

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
      100      105      110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
      115      120      125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
      130      135      140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
      145      150      155      160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
      165      170      175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
      180      185      190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
      195      200      205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
      210      215      220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
      225      230      235      240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
      245      250      255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
      260      265      270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
      275      280      285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
      290      295      300
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
      305      310      315      320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
      325      330      335
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
      340      345      350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
      355      360      365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
      370      375      380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
      385      390      395      400

```



Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420					425					430		
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly			
		435					440					445			



五、中文發明摘要：

本發明提供關於殼硬蛋白(sclerostin protein)之抗原決定基及殼硬蛋白結合劑(諸如可結合至殼硬蛋白之抗體)的組合物及方法。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

公告本

A.

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGT VT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
 101 FGGGTEVVVK RTDAAPT VSI FPPSSEQ LTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
 151 WKIDGSRQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT
 201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

B.

1 QSLEESGGRL VTPGTPLT LT CTASGFSLSS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
 51 DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW
 151 NSGSLSSGVH TFPVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVL TIT LTPKVTCVVV
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
 301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRP K APQVYTIPPP KEQMAKDKVS
 351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVNQK
 401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK

圖 1

A.

1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSASSSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT
 51 SNLGFGVPAR FSGGGSGTISH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPTFGAG
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 201 TSPIVKSFNR NEC

B.

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLSTL TCSFSGFSLT TSGMGVGWIR HPSGKNLEWL
 51 AHIWDDVKR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGGTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM
 401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTTE KSLSHSPGK

圖2

100

A.

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEDAVTY YCQQSNEDPW
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
 151 KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC

B.

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGT S VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHT E KSLSHSPGK

圖3



A.

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGS INLNWFQQKP GKAPKLLIYG
 51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVWKWI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC

B.

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTTPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG
 151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
 401 FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK

圖 4

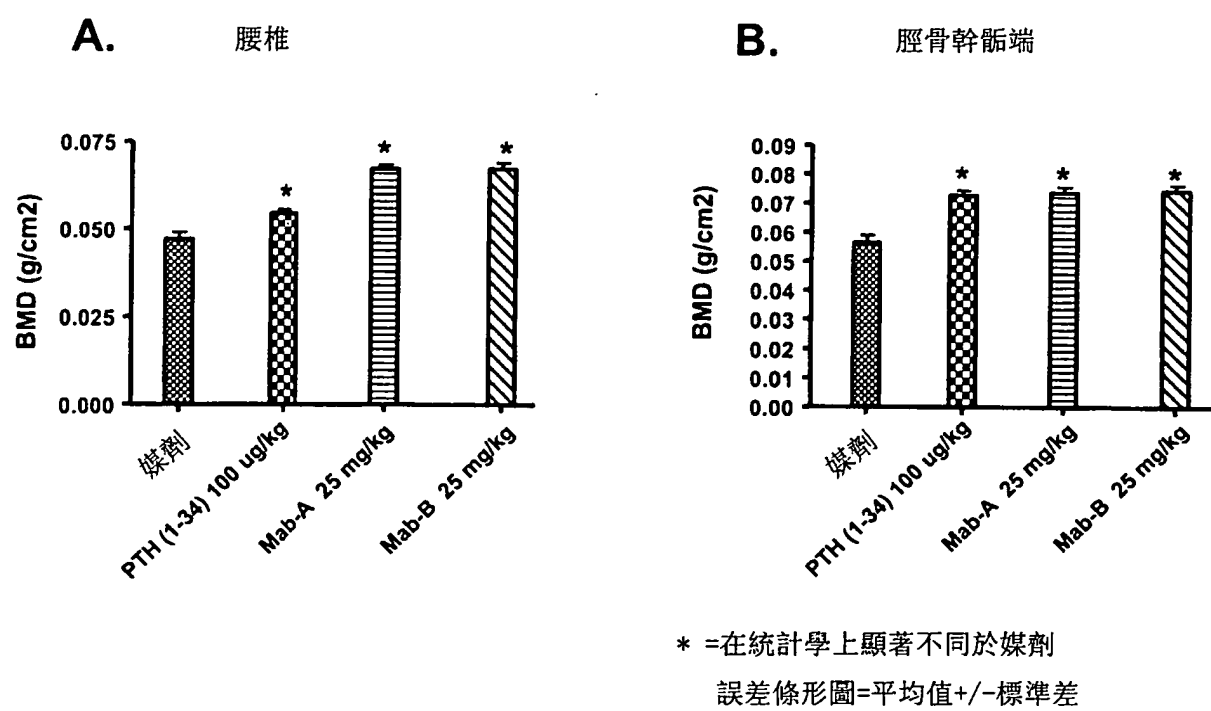


圖5

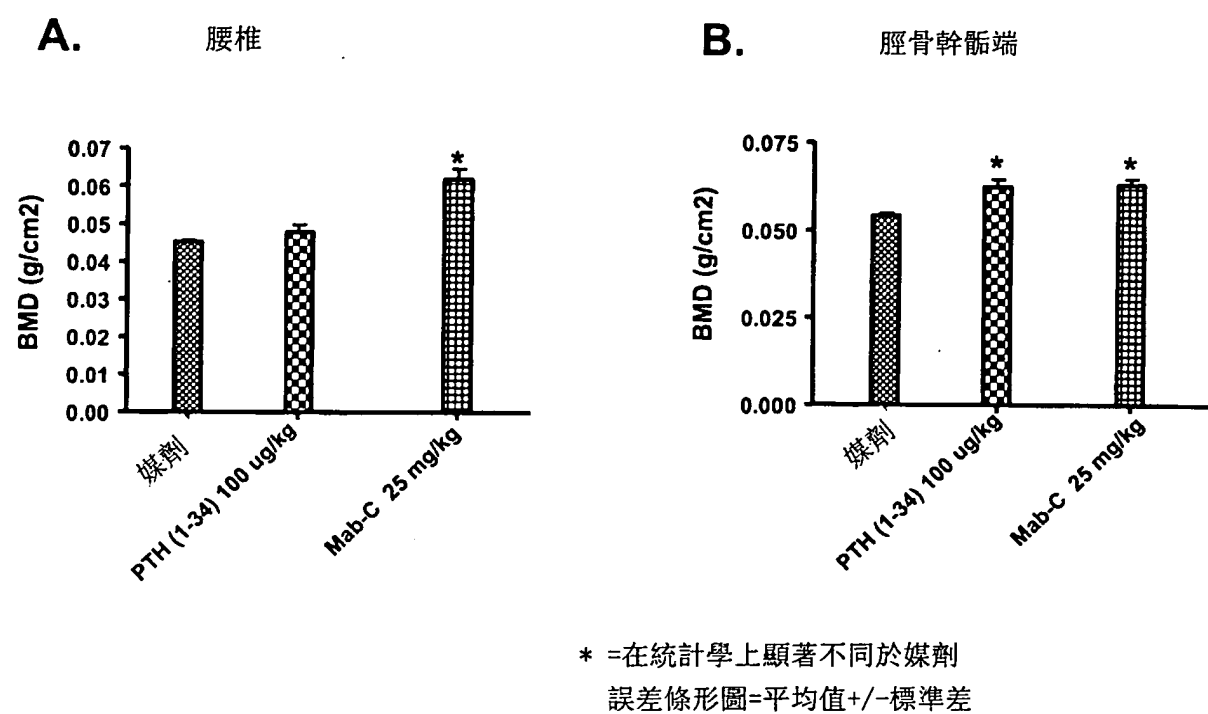
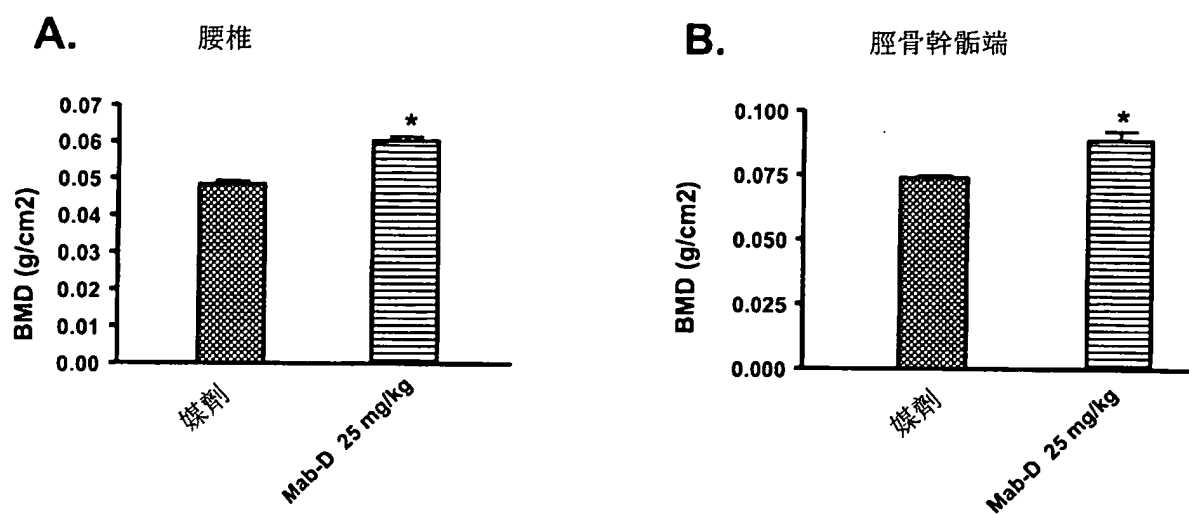


圖6





* =在統計學上顯著不同於媒劑
誤差條形圖=平均值 $\pm$ 標準差

圖7



1 QGWQAFKND TEIIP ELGEY PEPPPELENN KTMNRAENG RPPHHPFETK
 51 DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGP PAR LLPNAIGRGK
 c1 c2 c3 c4
 101 WWRPSGP DFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
 c5 c6 c7 c8
 151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY

1 CAGGGGTGGC AGGCGTTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT
 51 CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAC AAGACCATGA
 101 ACCGGGCGGA GAACGGAGGG CGGCCTCCCC ACCACCCCTT TGAGACCAAA
 151 GACGTGTCCG AGTACAGCTG CCGCGAGCTG CACTTCACCC GCTACGTGAC
 201 CGATGGGCCG TGCCGCAGCG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG
 251 GCCAGTGCGG CCCGGCGCGC CTGCTGCCCA ACGCCATCGG CCGCGGCAAG
 301 TGGTGGCGAC CTAGTGGGCC CGACTTCCGC TGCATCCCCG ACCGCTACCG
 351 CGCGCAGCGC GTGCAGCTGC TGTGTCCCGG TGGTGAGGCG CCGCGCGCGC
 401 GCAAGGTGCG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCCT CACCCGCTTC
 451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGACTTCGGG ACCGAGGCCG CTCGGCCGCA
 501 GAAGGGCCGG AAGCCGCGGC CCCGCGCCCG GAGCGCCAAA GCCAACCAGG
 551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC

圖8



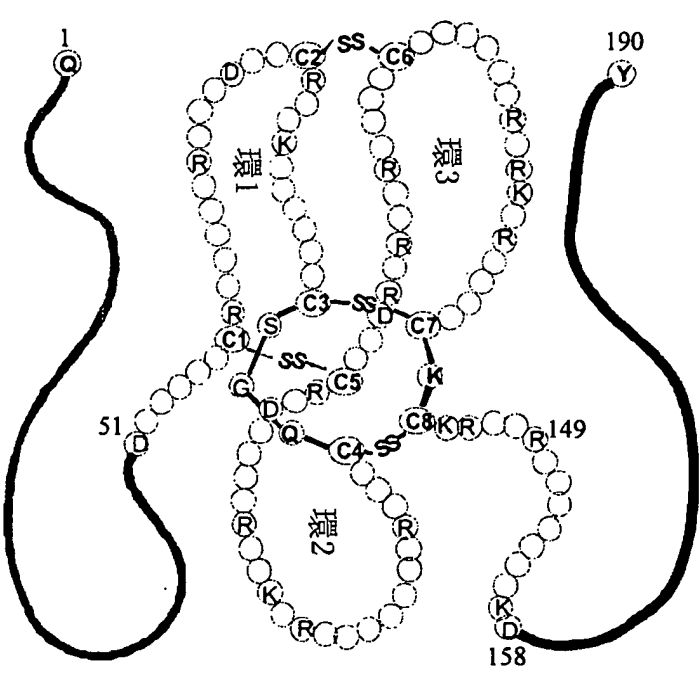


圖9



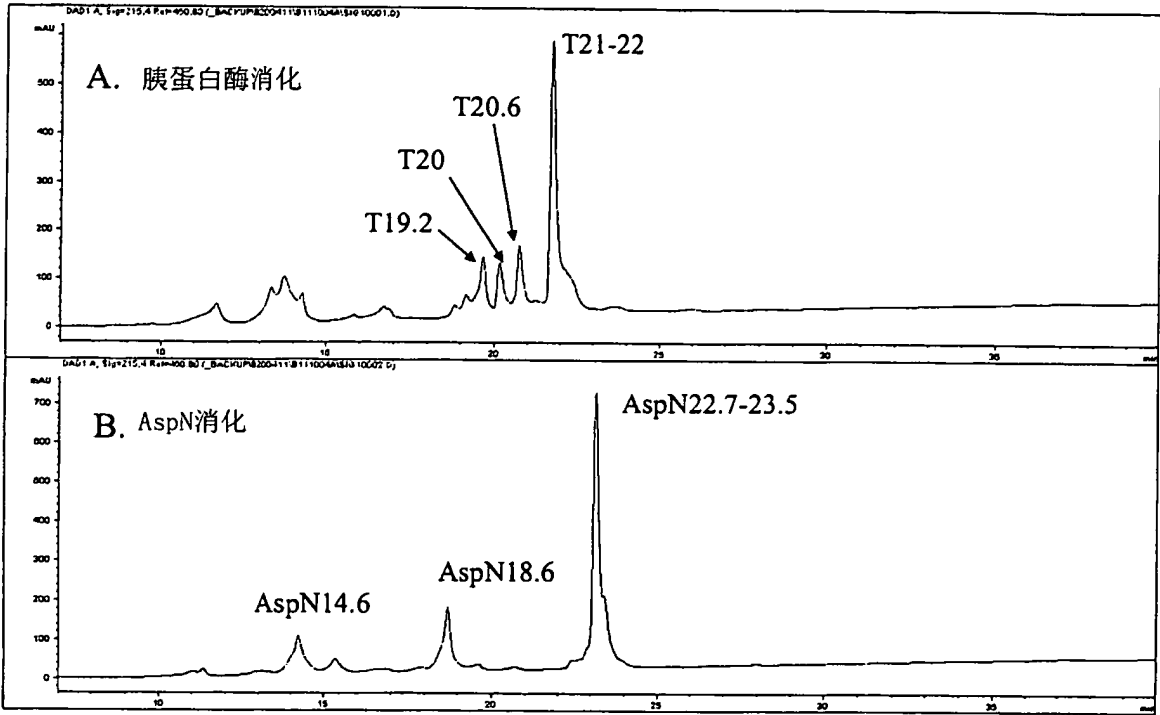


圖10



肽	序列位置	觀察質量	序列
T19.2	65-72	2146.34	1. YVTDGP CR (910) <u>C2</u>
	121-132	(2145.8)	2. VQLLCPGGEA PR (1239) <u>C6</u>
T20		<u>9620.8 (MALDI); 9638.41 (ESI-MS)</u>	
	51-90	(4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR
	104-149	(5226.2)	2. PSGPDER CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20.6		<u>7105.7 (MALDI); 7122.0 (ESI-MS)</u>	
	51-64	3944.5	1. DVSEYSCREL HFTR (1740.9) <u>C1</u>
	101-117		2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206.6) <u>C5</u>
	73-90	3177.0	3. SAKPVTELCV SGQCGPAR (1802.2) <u>C3,C4</u>
	138-149		4. LVASCKCKRL TR (1378.5) <u>C7,C8</u>
T21-22		<u>10,147 (MALDI); 10170.3 (ESI-MS)</u>	
	51-90	(4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR
	101-149	(5754.8)	2. WWRPSGPDER CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR

圖 11

肽	序列位置	觀察質量	序列
AspN14.6	34-47	1245.5	ENGGRPPHHPF
	12-25	1585.4	EIIPELGFYP EPPP
	158-184	2964.5	DFGTEAARPQ KGRKPRPRAR SAKANQA
AspN18.6	9-50		DATEIIPELG EYPEPPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHPFE TK (糖肽)
AspN22.7-23.5	51-154	11,740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

圖12

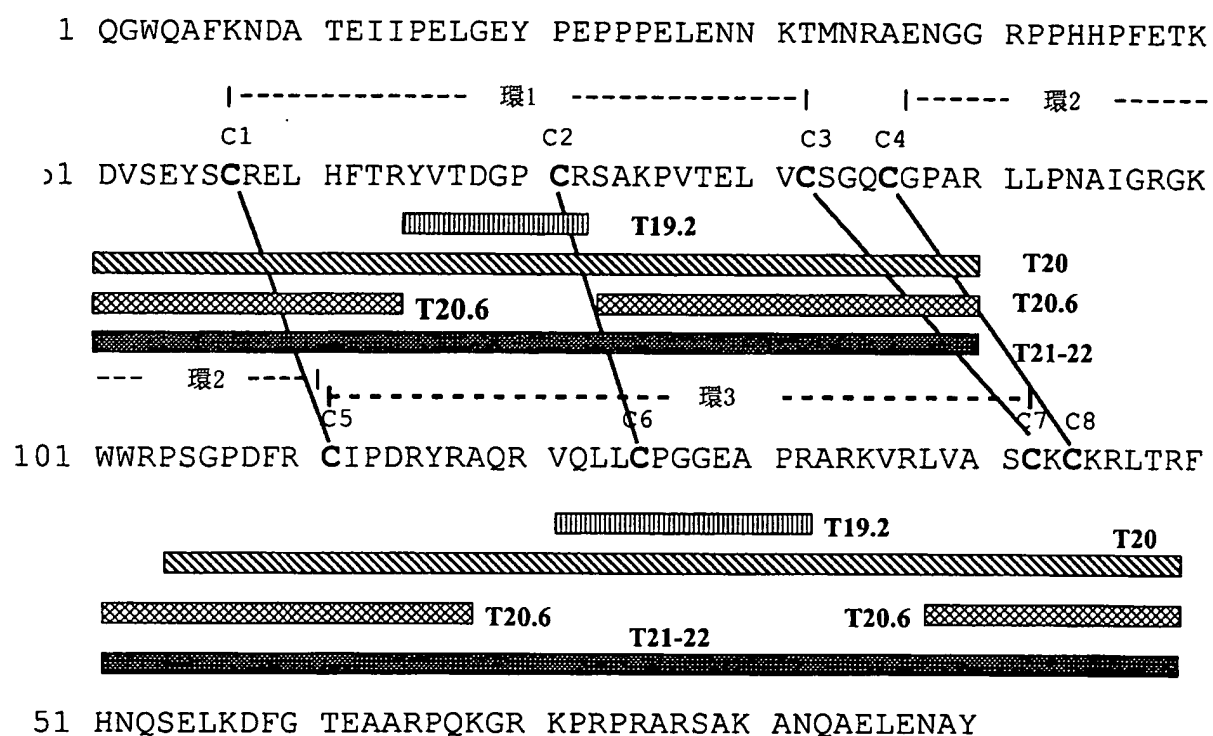


圖13

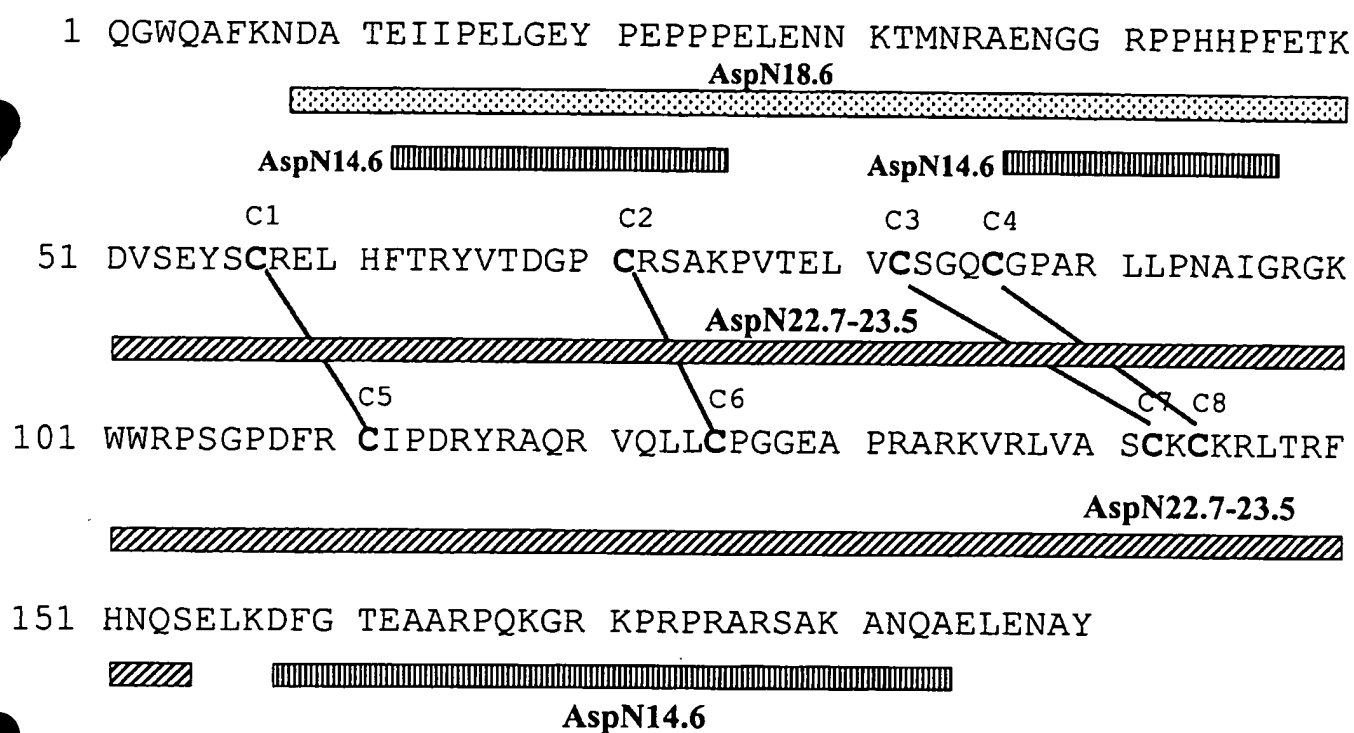


圖14

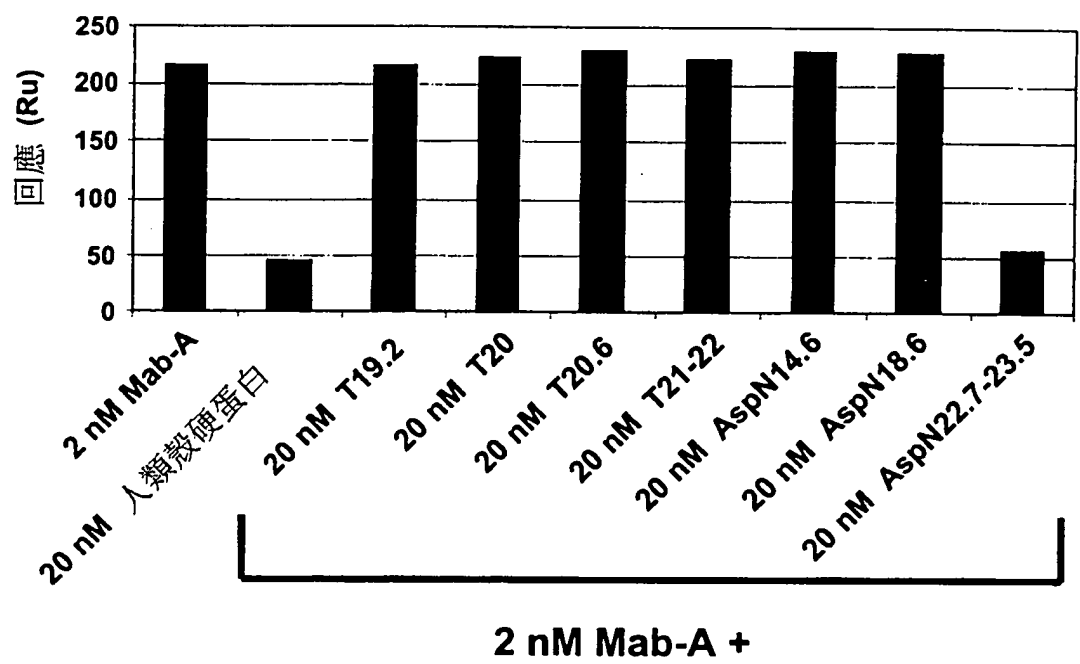


圖 15



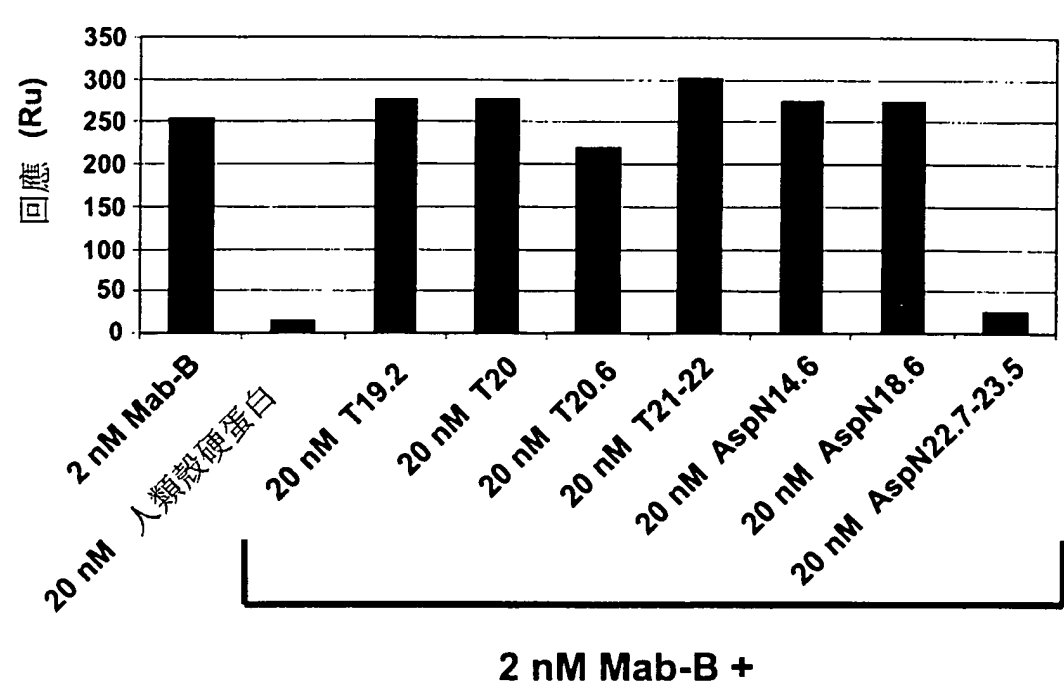


圖16



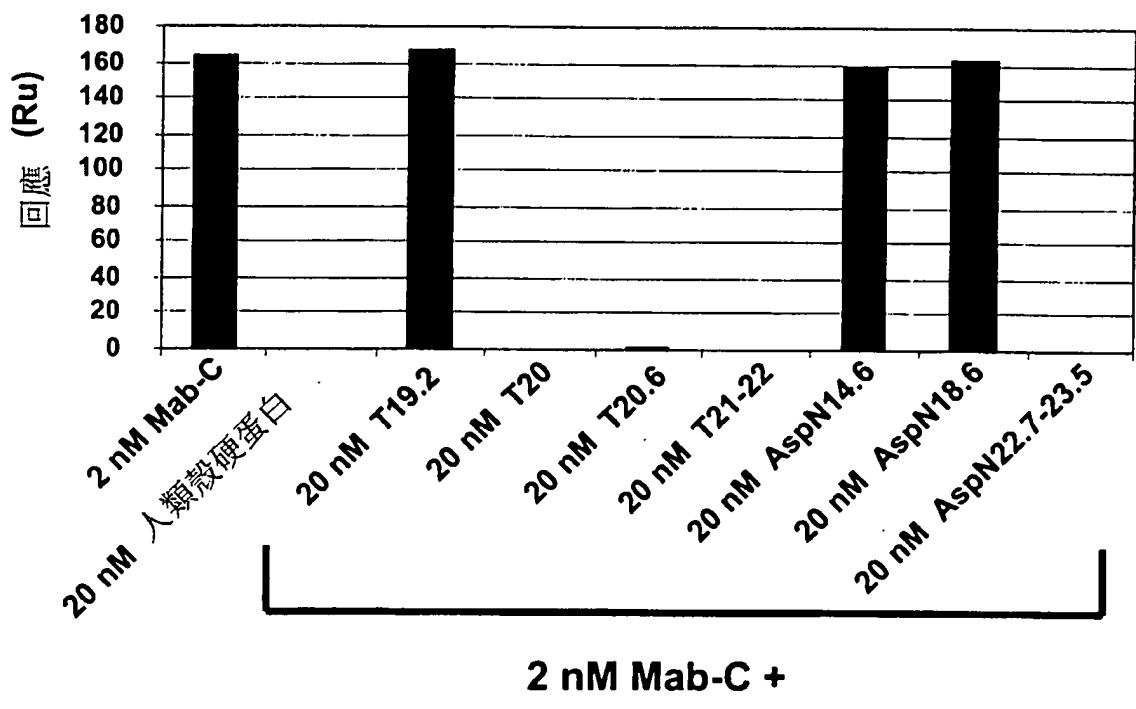


圖17



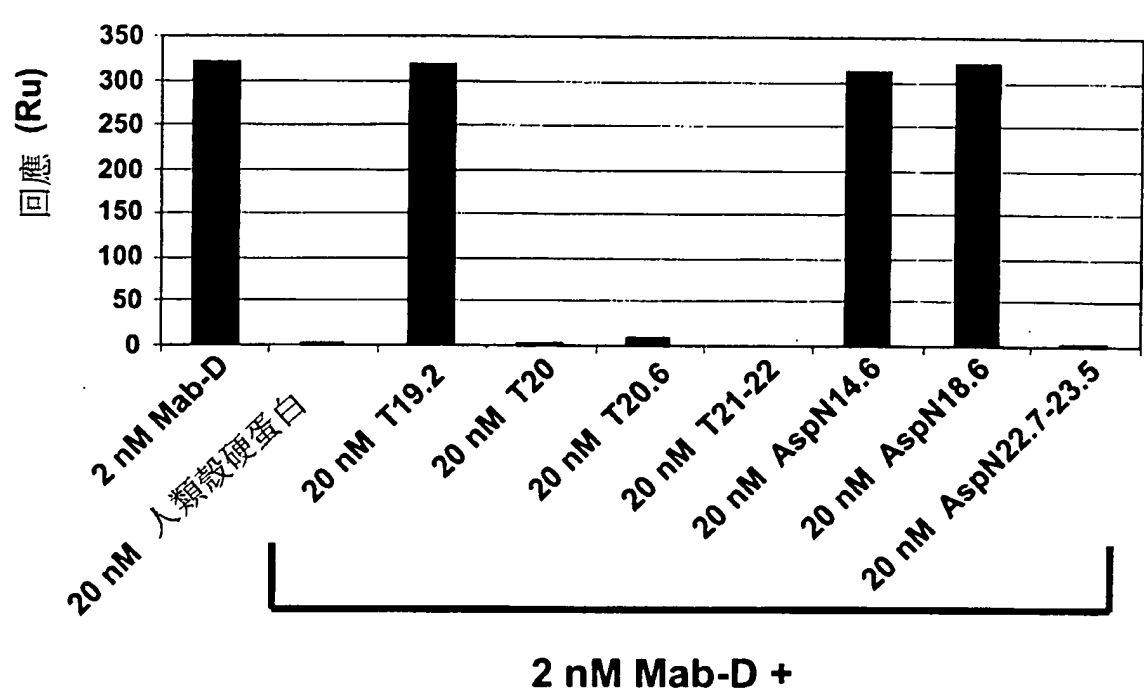


圖 18



A. Mab-A及Mab-B之環2抗原決定基

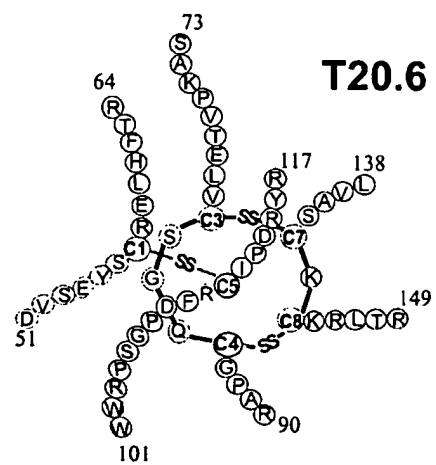
C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

B. Mab-C及Mab-D之T20.6抗原決定基

DVSEYSC1RELHFTR SAKPVTELVC3SGQC4GPAR

WWRPSGPDFRC5IPDRYR LVASC7KC8KRLTR

圖19



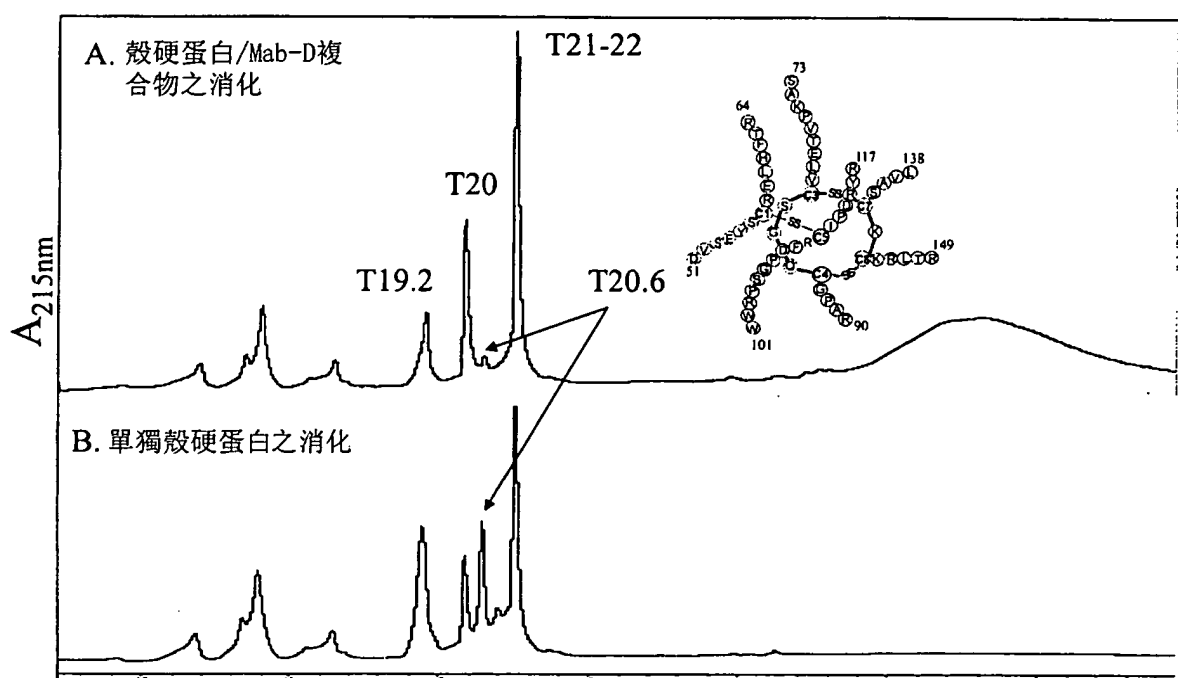


圖20

Diagram illustrating the alignment of four protein sequences:

- C1RELHFTR
- SAKPVTCLVC3SGQC4
- C5IPDRYR
- LVASC7KC8

The sequences are aligned horizontally, with lines connecting the residues to show their alignment. A diagonal line crosses through the middle of the alignment.

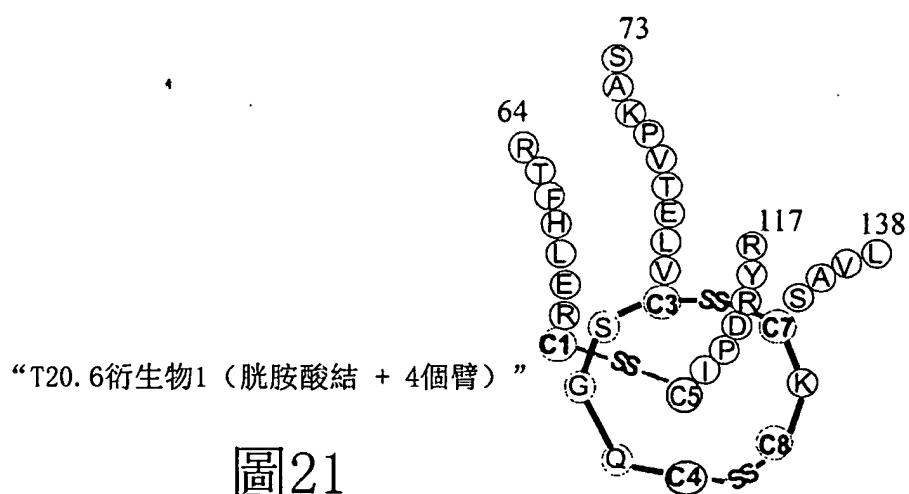
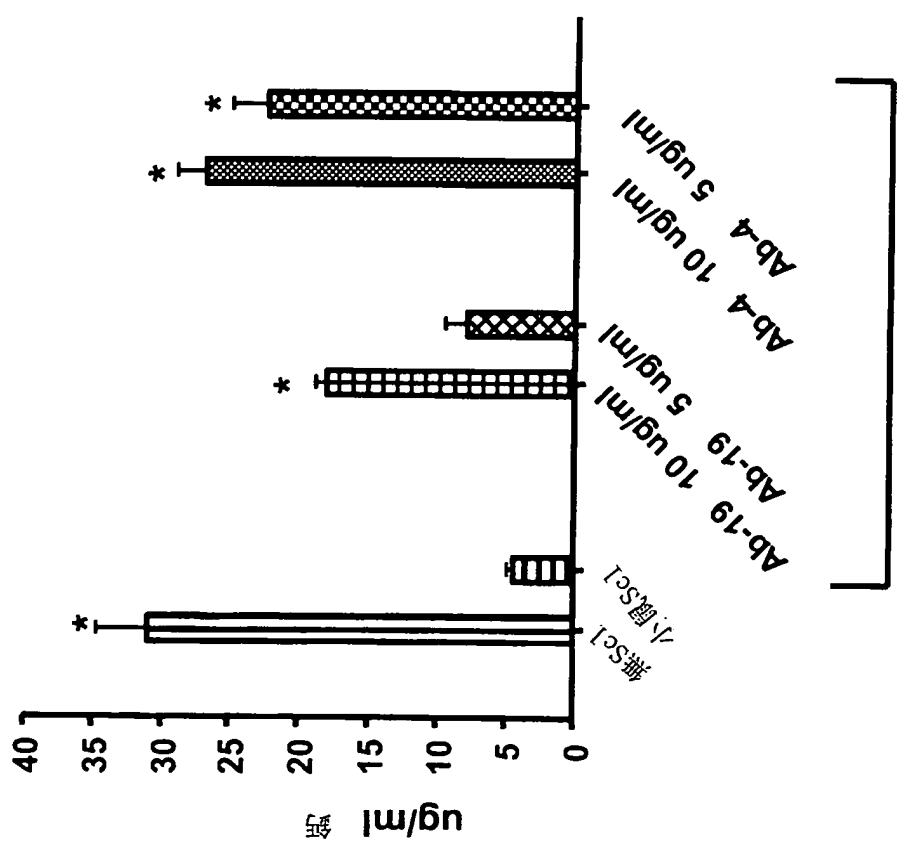


圖21

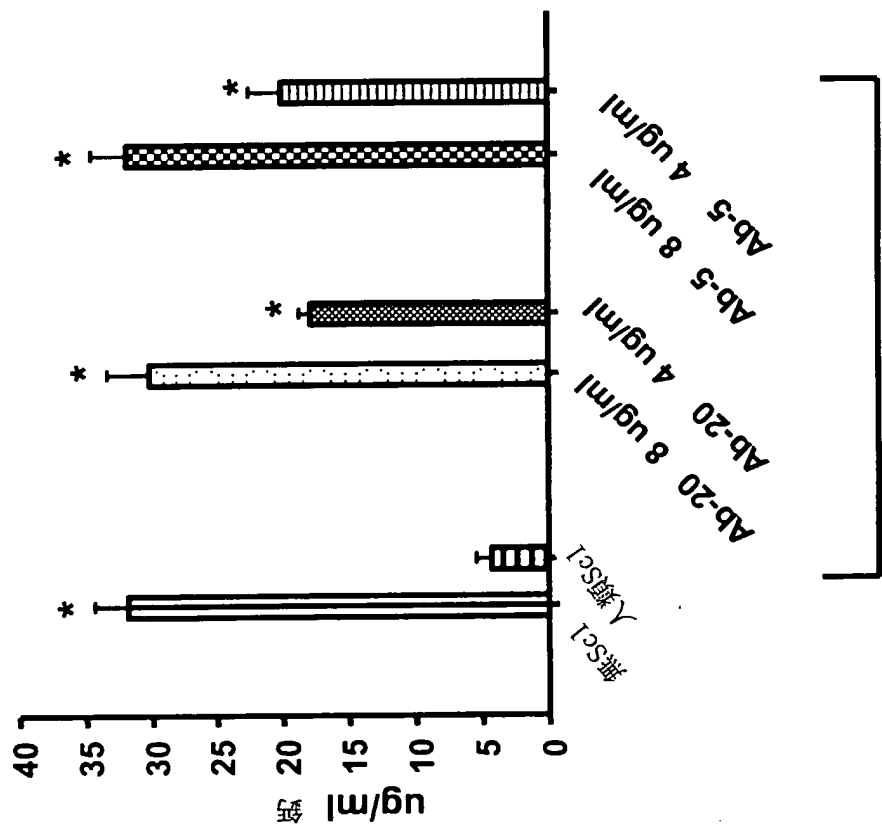


含有小鼠殼硬蛋白 (1 μ g/ml)

* =在統計學上顯著不同於小鼠Sc1組
誤差條形圖=平均值+/- SEM

圖22





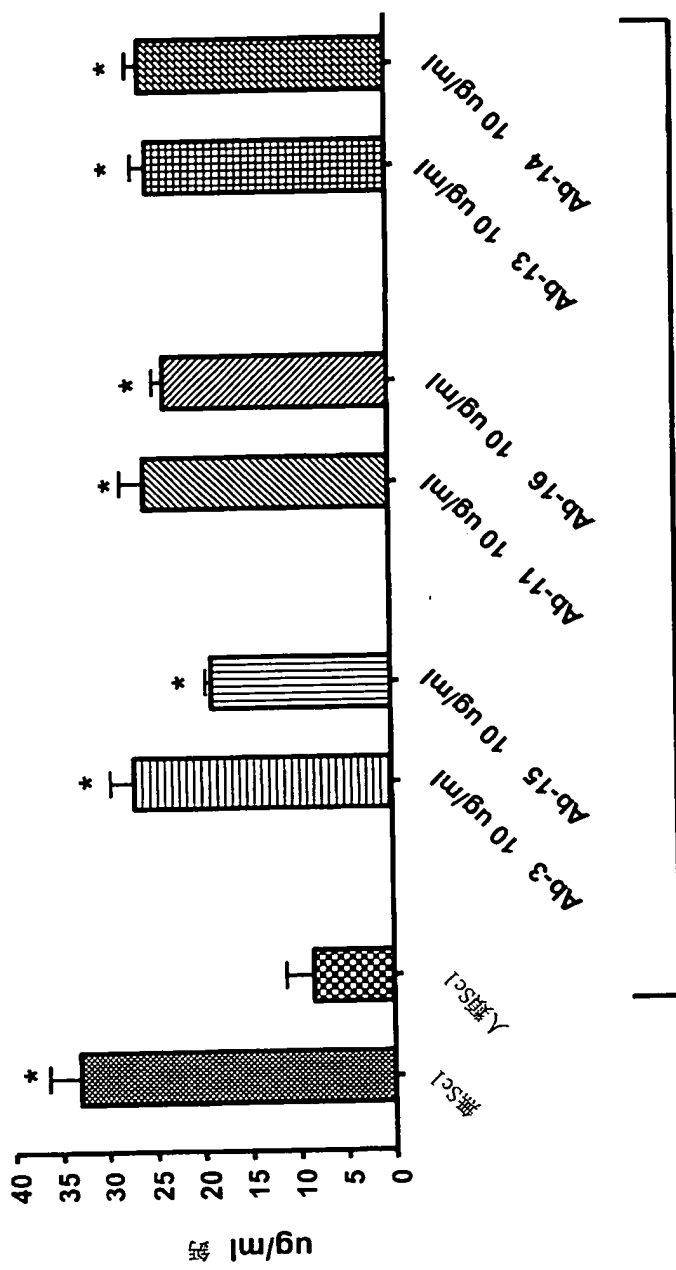
含有人類殼硬蛋白 (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

*=在統計學上顯著不同於人類Sc1組

誤差條形圖=平均值 $\pm$ SEM

圖23





含有人類殼硬蛋白 (1 µg/ml)

圖24

* = 在統計學上顯著不同於人類Scl組
誤差條形圖=平均值±SEM



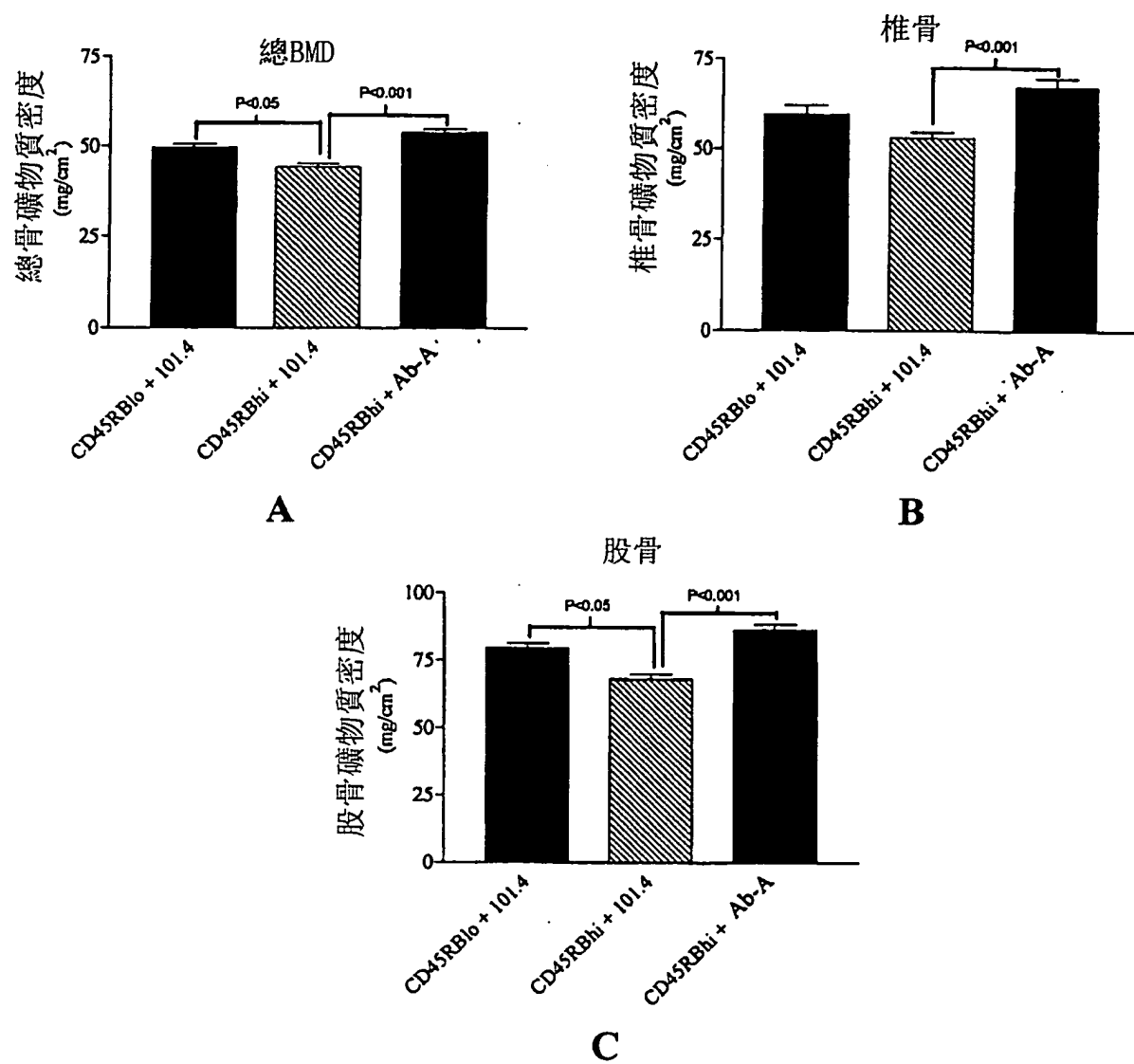


圖25



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (5) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

104年2月7日修(更)正本

第095115748號專利申請案

P1~6

中文申請專利範圍替換本(104年2月)

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種抗體或其片段，其包含SEQ ID NO：78、79及80之CDR序列，及SEQ ID NO：245、246及247之CDR序列。
2. 如請求項1之抗體或其片段，其中該抗體或其片段可增加以下至少一者：哺乳動物之骨形成、骨礦物質密度、骨礦物質含量、骨質、骨品質及骨強度中之至少一者，及/或在細胞基礦質化分析中可阻斷殼硬蛋白之抑制效應。
3. 如請求項1或2之抗體或其片段，其包含一重鏈，該重鏈包含具有SEQ ID NO：378之序列之多肽。
4. 如請求項1或2之抗體或其片段，其包含一輕鏈，該輕鏈包含具有SEQ ID NO：376之序列之多肽。
5. 如請求項1或2之抗體或其片段，其包含重鏈及輕鏈兩者，其中該重鏈包含具有SEQ ID NO：378之序列之多肽，及該輕鏈包含具有SEQ ID NO：376之序列之多肽。
6. 如請求項1或2之抗體或其片段，其包含輕鏈及/或重鏈恆定區。
7. 如請求項6之抗體或其片段，其包含IgG4或IgG2恆定區。
8. 一種抗體或其片段，其包含一重鏈及一輕鏈，該重鏈包含具有SEQ ID NO：137之序列的多肽；且該輕鏈包含具有SEQ ID NO：133之序列的多肽。
9. 一種抗體或其片段，其包含一重鏈，其包含具有SEQ ID NO：145或392之序列的多肽，及一輕鏈，其包含具有

SEQ ID NO: 141之序列的多肽；

一重鏈，其包含具有SEQ ID NO: 145或392之序列的多肽，及一輕鏈，其包含具有SEQ ID NO: 141之序列的多肽。

10. 如請求項1、2、8及9中任一項之抗體或其片段，其為抗體。
11. 如請求項10之抗體或其片段，其為包含重鏈及輕鏈之免疫球蛋白。
12. 如請求項10之抗體或其片段，其為IgG抗體。
13. 如請求項10之抗體或其片段，其為單株抗體。
14. 如請求項10之抗體或其片段，其為嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。
15. 如請求項1、2、8及9中任一項之抗體或其片段，其包含抗體片段。
16. 如請求項15之抗體或其片段，其包含輕鏈可變區、重鏈可變區、F(ab')₂、Fab、Fab'、Fv、Fc或Fd片段。
17. 如請求項1、2、8及9中任一項之抗體或其片段，其以小於或等於 1×10^{-7} M之結合親和力(Kd)結合至SEQ ID NO: 1之殼硬蛋白(sclerostin)。
18. 一種單株抗體，其包含含有SEQ ID NO:245、246及247之重鏈及含有SEQ ID NO:78、79及80之輕鏈，其中該抗體以小於或等於 1×10^{-7} M之結合親合力(Kd)結合至SEQ ID NO:1之殼硬蛋白。
19. 如請求項18之單株抗體，其中該重鏈包含SEQ ID

NO:378且輕鏈包含SEQ ID NO:376。

20. 如請求項18或19之單株抗體，其中該抗體以小於或等於 1×10^{-8} M之結合親合力(Kd)結合至SEQ ID NO:1之殼硬蛋白。
21. 一種抗體，其具有SEQ ID NO:145或SEQ ID NO:392之重鏈及具有SEQ ID NO:141之輕鏈。
22. 如請求項1、2、8、9、18及19中任一項之抗體或其片段，其係經分離的。
23. 如請求項1、2、8、9、18及19中任一項之抗體或其片段，其係重組的。
24. 如請求項1、2、8、9、18及19中任一項之抗體或其片段，其連接有一或多個效應分子或報導分子。
25. 一種聚核苷酸，其編碼如請求項1至23中任一項之抗體或其片段。
26. 一種選殖或表現載體，其包含一或多個如請求項25之聚核苷酸。
27. 如請求項26之載體，其中該載體包含下列至少一個SEQ ID NO之序列：142、144、146、148、377及379。
28. 一種分離的宿主細胞，其包含一或多個如請求項26或請求項27之選殖或表現載體。
29. 一種用於製造抗體或其片段之方法，其包含培養如請求項28之宿主細胞及分離該抗體或其片段。
30. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至23中任一項之抗體或其片段及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋

劑或載劑。

31. 如請求項1、2、8、9、18及19中任一項之抗體或其片段，其係用於治療或預防由殼硬蛋白所介導或與殼硬蛋白增量相關聯之病理學失調症。
32. 如請求項30之醫藥組合物，其係用於治療或預防由殼硬蛋白所介導或與殼硬蛋白增量相關聯之病理學失調症。
33. 一種如請求項1至23中任一項之抗體或其片段之用途，其係用於製造用以增加哺乳動物之骨形成、骨礦物質含量、骨質、骨礦物質密度、骨品質及骨強度中之至少一者或治療哺乳動物之骨相關失調症之醫藥品。
34. 如請求項33之用途，其中該骨相關失調症為下列至少一者：軟骨發育不全、鎖骨顱骨發育不全、內生軟骨瘤病、骨纖維異常增殖症、高雪氏症(Gaucher's Disease)、低磷酸鹽性佝僂症、馬凡氏症候群(Marfan's syndrome)、多發性遺傳性骨生疣、神經纖維瘤、成骨不全症、石骨症、骨斑點症、硬化病變、假性關節炎、化膿性骨髓炎、牙周病、抗癲癇藥誘發之骨流失、原發性及繼發性副甲狀腺功能亢進症、家族性副甲狀腺功能亢進症候群、體重下降誘發之骨流失、男性骨質疏鬆症、絕經後骨流失、骨性關節炎、腎性骨營養不良、浸潤性骨病、口腔骨流失、顎骨壞死、幼年性帕哲病(juvenile Paget's disease)、肢骨紋狀肥大、代謝性骨病、肥大細胞增生病、鐮刀形紅細胞貧血症/病、器官移植相關骨流失、腎移植相關骨流失、全身性紅斑性狼瘡症、強直性

脊椎炎、癩癧症、幼年性關節炎性皮炎、地中海貧血、黏多醣貯積症、法布瑞氏症(Fabry Disease)、特納症候群(Turner Syndrome)、唐氏症候群、克蘭費爾症候群(Klinefelter Syndrome)、癲癇、小兒股骨頭壞死症(Perthes' Disease)、青少年特發性脊柱側凸、嬰幼兒發作性多系統發炎症、溫徹斯特症候群(Winchester Syndrome)、門克斯病(Menkes Disease)、威爾遜氏病(Wilson's Disease)、缺血性骨病(諸如兒童股骨頭缺血性壞死病(Legg-Calve-Perthes disease)、侷限性移行性骨質疏鬆症)、貧血病症、類固醇導致之病症、糖皮質激素誘發之骨流失、肝素誘發之骨流失、骨髓病、壞血病、營養不良、鈣缺乏症、骨質疏鬆症、骨質減少、酒精中毒、慢性肝病、絕經後病症、慢性發炎性病症、類風濕性關節炎、發炎性大腸疾病、潰瘍性結腸炎、發炎性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、月經過少、閉經、妊娠、糖尿病、甲狀腺功能亢進症、甲狀腺症、副甲狀腺症、庫欣氏病(Cushing's disease)、肢端肥大症、性腺功能低下、長期不動或失用症、反射性交感神經營養不良症候群、侷限性骨質疏鬆症、軟骨病、與關節置換相關聯之骨流失、與HIV相關聯之骨流失、與生長激素流失相關聯之骨流失、與囊性纖維變性相關聯之骨流失、與化療相關聯之骨流失、腫瘤誘發之骨流失、癌症相關骨流失、激素侵襲性骨流失、多發性骨髓瘤、藥物誘發之骨流失、神經性厭食症、與疾病相關聯之面部骨流失、與疾病相關聯之頭蓋骨骨流失、與疾病相關聯之顎

骨質流失、與疾病相關聯之顱骨骨質流失、與老化相關聯之骨質流失、與老化相關聯之面部骨質流失、與老化相關聯之頭蓋骨骨質流失、與老化相關聯之顎骨骨質流失及與老化相關聯之顱骨骨質流失及與太空飛行相關聯之骨質流失。

35. 如請求項34之用途，其中該骨相關失調症為骨質疏鬆症及骨質減少。
36. 一種如請求項1至23中任一項之抗體或其片段之用途，其係用於製造用以增進哺乳動物經一或多種矯形外科程序、牙科程序、植入手術、關節置換、骨移植、骨整容手術或骨修復之結果之醫藥品。
37. 如請求項36之用途，其中該骨修復係骨折康復、骨不連合康復、延遲連合康復及面部重整。
38. 如請求項33至37中任一項之用途，其中該哺乳動物為絕經後女性。
39. 一種診斷套組，其包含如請求項1至24中任一項之抗體或其片段。