



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113660954 B

(45) 授权公告日 2025.01.14

(21) 申请号 202080026567.X
 (22) 申请日 2020.03.31
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 113660954 A
 (43) 申请公布日 2021.11.16
 (30) 优先权数据
 2019-070120 2019.04.01 JP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.09.29
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2020/014832 2020.03.31
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/204033 JA 2020.10.08
 (83) 生物保藏信息
 FERM BP-10899 2007.08.21
 FERM BP-10707 2006.10.18
 FERM BP-10900 2007.08.21
 FERM BP-11337 2011.02.01
 (73) 专利权人 凯奥目生物科学株式会社
 地址 日本东京都
 (72) 发明人 中村康司 高桥恒太 坂口泉
 张灵逸

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
 务所(普通合伙) 11277
 专利代理师 刘新宇 李茂家

(51) Int.Cl.
 A61K 39/395 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 43/00 (2006.01)
 C07K 16/28 (2006.01)
 A61K 47/68 (2006.01)
 C12N 15/13 (2006.01)
 A61K 31/47 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 104704119 A, 2015.06.10
 US 2009299038 A1, 2009.12.03
 WO 2018146199 A1, 2018.08.16
 Koji Nakamura. Abstract 1862:
 Synergistic and long-lasting anti-tumor
 efficacy of CBA-1205, a novel
 glycoengineered humanized antibody
 targeting DLK-1, in combination with
 lenvatinib in human HCC xenograft models.
 《Cancer Res》.2023, 83(7), 第1862页. (续)

审查员 谢培

权利要求书1页 说明书20页
 序列表27页 附图6页

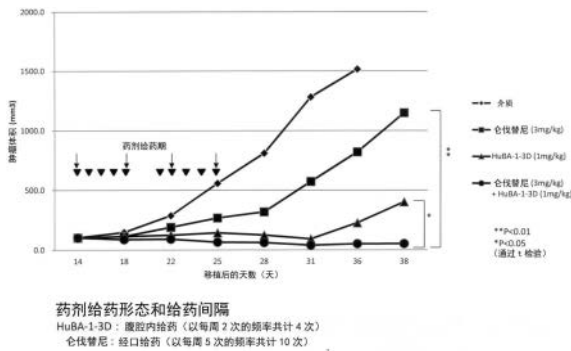
(54) 发明名称

癌症治疗用药物

(57) 摘要

提供:与现有的多激酶抑制剂相比可以发挥
 强力且持久的抗肿瘤效果的、肝细胞癌的治疗
 药、治疗方法等。本发明的特征在于,为用于治疗
 肝细胞癌的组合药物,其包含:仑伐替尼或其前
 体药物、或这些的药学上可接受的盐、或者它们
 的水合物或溶剂化物;以及,在体内具有抗肿瘤
 活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体
 片段。

CN 113660954 B



[接上页]

(56) 对比文件

Nicola Personeni等.Lenvatinib for the

treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: evidence to date.《J Hepatocell Carcinoma》.2019,第6卷第31-39页.

1. 一种组合药物,其为用于治疗肝细胞癌的组合药物,包含:
仑伐替尼或其药学上可接受的盐;以及,
在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段,
所述抗体是H链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号9~11所示的氨基酸序列、且L链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体,
所述抗体片段为包含序列号9~11所示的氨基酸序列和序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体片段;
所述抗体片段具有人DLK-1抗体的结合活性和体内抗肿瘤的活性。
2. 根据权利要求1所述的组合药物,其中,所述肿瘤为肝细胞癌。
3. 根据权利要求1或2所述的组合药物,其中,所述抗体为嵌合抗体或人源化抗体。
4. 根据权利要求1或2所述的组合药物,其中,
所述抗体为H链V区的氨基酸序列由序列号36所示的氨基酸序列组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号46所示的氨基酸序列组成的抗体,
所述抗体片段为包含序列号36所示的氨基酸序列和序列号46所示的氨基酸序列的抗体片段。
5. 根据权利要求1或2所述的组合药物,其中,所述抗体或抗体片段为与具有抗肿瘤活性和/或细胞杀伤活性的化合物的复合体的形态。
6. 根据权利要求1或2所述的组合药物,其中,在所述组合药物给药结束后,也能抑制癌细胞的增殖或者也能使肿瘤缩小或消失。
7. 仑伐替尼或其药学上可接受的盐、以及
在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段、
用于制造用于治疗肝细胞癌的药物中的应用,
所述抗体是H链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号9~11所示的氨基酸序列、且L链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体,
所述抗体片段为包含序列号9~11所示的氨基酸序列和序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体片段;
所述抗体片段具有人DLK-1抗体的结合活性和体内抗肿瘤的活性。
8. 一种用于治疗肝细胞癌的试剂盒,其包含:
仑伐替尼或其药学上可接受的盐、以及
在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段,
所述抗体是H链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号9~11所示的氨基酸序列、且L链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体,
所述抗体片段为包含序列号9~11所示的氨基酸序列和序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体片段;
所述抗体片段具有人DLK-1抗体的结合活性和体内抗肿瘤的活性。

癌症治疗用药物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗肝细胞癌的药物和方法等。

背景技术

[0002] 肝癌是全球癌症相关死亡的第2大原因,每年全球有约75万人死于肝癌。每年新增患者数约78万人,其中约80%集中在包括日本和中国在内的亚洲地区。据报道:肝细胞癌占所有肝癌的85~90%,在日本国内,肝细胞癌的患者数约为4万2千人,每年死亡数约为2万6千人。不可切除肝细胞癌的治疗方法有限,预后极差,是未被满足的医疗需求较高的疾病。

[0003] 作为针对不可切除的进行性的肝细胞癌的治疗药,一般使用针对多个受体酪氨酸激酶的多激酶抑制剂。具体而言,作为一线药物,使用索拉非尼、仑伐替尼(lenvatinib),作为二线药物,使用瑞戈非尼、卡博替尼。

[0004] 仑伐替尼是一种多激酶抑制剂,是除了作为血管内皮生长因子受体(VEGFR)的VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、作为成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4之外还对作为血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的PDGFR α 、KIT、RET等与肿瘤血管新生或肿瘤恶性化相关的受体型酪氨酸激酶具有选择性抑制活性的能经口给药的酪氨酸激酶抑制剂,2018年3月,在日本获批成为全球首个治疗不可切除的进行性肝细胞癌的初始治疗(primary treatment)药。2018年8月在美国、欧洲获得批准。需要说明的是,仑伐替尼在作为药物使用时,通常以甲磺酸盐的形态使用。

[0005] 作为针对不可切除肝细胞癌的初始治疗,对仑伐替尼与索拉非尼进行比较的开放标签随机III期试验(REFLECT试验)的结果是,仑伐替尼组的有效率显示出40.6%,高于索拉非尼的12.4%,另外,在REFLECT试验中,被分在仑伐替尼组的日本人群体(81人)的有效率为46.9%(参照非专利文献1)。

[0006] 如此,仑伐替尼对不可切除肝细胞癌显示出高达40.6%的有效率,但在剩余的约60%的患者中未确认到效果。另外,另一个作为初始治疗药的索拉非尼的有效率甚至低至12.4%,多激酶抑制剂的单独疗法的治疗效果有限。

[0007] 非专利文献1:Kudo M、et al.、Lancet、vol.391(10126)、p.1163-1173、2018

发明内容

[0008] 发明要解决的问题

[0009] 在这样的情况下,期望开发出与现有的多激酶抑制剂相比可以发挥强力且持久的抗肿瘤效果的肝细胞癌的治疗药、治疗方法等。

[0010] 用于解决问题的方案

[0011] 本发明是考虑到上述情况而完成的,提供以下所示的用于治疗肝细胞癌的组合药物等。

[0012] (1)一种组合药物,其为用于治疗肝细胞癌的组合药物,包含:

[0013] 仑伐替尼或其前体药物、或这些的药学上可接受的盐、或者它们的水合物或溶剂

化物、以及

[0014] 在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段。

[0015] (2) 根据上述(1)所述的组合药物,其中,前述肿瘤为肝细胞癌。

[0016] (3) 根据上述(1)或(2)所述的组合药物,其中,前述抗体为嵌合抗体或人源化抗体。

[0017] (4) 根据上述(1)~(3)中任一项所述的组合药物,其中,前述抗体为选自由如下抗体组成的组中的至少1种:

[0018] (a) H链V区(重链可变区)的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号3~5所示的氨基酸序列、且L链V区(轻链可变区)的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号6~8所示的氨基酸序列的抗体、

[0019] (b) H链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号9~11所示的氨基酸序列、且L链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体、

[0020] (c) H链V区的氨基酸序列由序列号16所示的氨基酸序列组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号18所示的氨基酸序列组成的抗体、

[0021] (d) H链V区的氨基酸序列由序列号20所示的氨基酸序列组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号22所示的氨基酸序列组成的抗体、

[0022] (e) H链V区的氨基酸序列由序列号24或26所示的氨基酸序列组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号28所示的氨基酸序列组成的抗体、

[0023] (f) H链V区的氨基酸序列由序列号30、32、34或36所示的氨基酸序列组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号46所示的氨基酸序列组成的抗体、

[0024] (g) H链V区的氨基酸序列由序列号38、40、42或44所示的氨基酸序列组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号46所示的氨基酸序列组成的抗体、

[0025] (h) 由保藏号为FERM BP-10899的杂交瘤产生的抗体、

[0026] (i) 由保藏号为FERM BP-10707的杂交瘤产生的抗体、

[0027] (j) 由保藏号为FERM BP-10900的杂交瘤产生的抗体、和

[0028] (k) 由保藏号为FERM BP-11337的杂交瘤产生的抗体。

[0029] (5) 根据上述(1)~(4)中任一项所述的组合药物,其中,前述抗体或抗体片段为与具有抗肿瘤活性和/或细胞杀伤活性的化合物的复合体的形态。

[0030] (6) 根据上述(1)~(5)中任一项所述的组合药物,其中,在前述组合药物给药结束后,也能抑制癌细胞的增殖或者也能使肿瘤缩小或消失。

[0031] (7) 仑伐替尼或其前体药物、或这些的药学上可接受的盐、或者它们的水合物或溶剂化物、以及

[0032] 在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段的、

[0033] 用于制造用于治疗肝细胞癌的药物中的应用。

[0034] (8) 一种肝细胞癌的治疗方法,其特征在于,向被检对象给药:

[0035] 仑伐替尼或其前体药物、或这些的药学上可接受的盐、或者它们的水合物或溶剂化物、以及

[0036] 在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段。

[0037] (9) 一种用于治疗肝细胞癌的试剂盒,其包含:

[0038] 仑伐替尼或其前体药物、或这些的药学上可接受的盐、或者它们的水合物或溶剂化物、以及

[0039] 在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体或源自该抗体的抗体片段。

[0040] 发明的效果

[0041] 根据本发明,可以提供对于肝细胞癌的治疗而言与现有的多激酶抑制剂相比可以发挥强力且持久的抗肿瘤效果的治疗药和治疗方法等。本发明的治疗药和治疗方法等例如对以往无法期待治疗效果的患者也能够发挥效果,从这方面考虑是极其有用的。

附图说明

[0042] 图1A是示出本实施例中的、使用了Hep3B移植瘤模型(Xenograft model)的仑伐替尼和抗hDLK-1抗体(HuBA-1-3D抗体)的组合效果测定试验的结果的图。

[0043] 图1B是示出本实施例中的、关于使用了Hep3B移植瘤模型的仑伐替尼和抗hDLK-1抗体(HuBA-1-3D抗体)的组合效果测定试验的、各个体的肿瘤体积的增减(移植后38天)的结果的图。

[0044] 图1C是示出本实施例中的、关于使用了Hep3B移植瘤模型的仑伐替尼和抗hDLK-1抗体(HuBA-1-3D抗体)的组合效果测定试验的、测定试验结束后切除的肿瘤的重量和照片的图。

[0045] 图2A是示出本实施例中的、使用了HepG2移植瘤模型的仑伐替尼和抗hDLK-1抗体(HuBA-1-3D抗体)的组合效果测定试验的结果的图。

[0046] 图2B是示出本实施例中的、关于使用了HepG2移植瘤模型的仑伐替尼和抗hDLK-1抗体(HuBA-1-3D抗体)的组合效果测定试验的仑伐替尼给药组、抗hDLK-1抗体给药组、仑伐替尼和抗hDLK-1抗体给药组在肿瘤移植后第34天的肿瘤体积的图。

[0047] 图3是示出使用了Hep3B移植瘤模型和HepG2移植瘤模型的、针对Hep3B和HepG2的仑伐替尼的敏感性的结果的图。A示出使用了Hep3B移植瘤模型的结果,B示出使用了HepG2移植瘤模型的结果。

具体实施方式

[0048] 以下,对本发明进行详细地说明。本发明的范围不局限于这些说明,在不损害本发明的主要内容的范围内可以在以下的例示的基础上适当变更而实施。需要说明的是,本说明书包括作为本申请优先权主张的基础的特愿2019-070120号说明书(平成31年(2019年)4月1日申请)的全部内容。本说明书中引用的所有的出版物,例如现有技术文献和公开公报、专利公报以及其它的专利文献作为参照并入本说明书。

[0049] 1. 本发明的概要

[0050] 如前所述,仑伐替尼是除了血管内皮生长因子受体(VEGFR1~3)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR1~4)之外还对作为血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的PDGFR α 、KIT、RET等与肿瘤血管新生或肿瘤恶性化相关的受体酪氨酸激酶具有选择性抑制活性的能经口给药的多激酶抑制剂。2018年3月在日本获批成为全球首个治疗不可切除的进行性肝细胞癌的初始治疗药,2018年8月在美国、欧洲获得批准。在REFRECT试验中,仑伐替尼显示出高达40.6%的有效率,但在剩余的约60%的患者中未确认到效果,仑伐替尼单独疗法的治疗效

果有限。

[0051] 为了开发出与现有的多激酶抑制剂相比可以发挥强力且持久的抗肿瘤效果的治疗药,本发明人利用使用人肝细胞癌来源Hep3B细胞株、HepG2细胞株的移植瘤治疗模型进行了实验和研究。其结果是,明确了:通过组合给药仑伐替尼和针对人DLK-1(delta-like 1homolog(Drosophila), δ 样1同源物(果蝇);以下有时称为“hDLK-1”)的抗体,从而与单独给药仑伐替尼或该抗体的情况相比,发挥持久且显著强的肿瘤增殖抑制和肿瘤缩小效果。

[0052] 此处,已知hDLK-1是由383个残基的氨基酸组成的单次跨膜型的I型膜蛋白,在肝细胞癌、小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌等成人的癌症、神经母细胞瘤、肝胚细胞瘤、横纹肌肉瘤、病毒性肿瘤等儿童肿瘤中表达。另一方面,在正常的组织、器官中DLK-1的表达仅限于肾上腺、垂体等,在大部分器官中不表达,因此适合作为癌症的治疗靶分子。迄今为止已经研发出显示包括优异的肿瘤缩小效果在内的肿瘤细胞增殖抑制和诱导肿瘤细胞死亡作用的抗hDLK-1单克隆抗体,在多个使用人癌细胞株的移植瘤治疗模型中,通过单独给药抗体而显示出抗肿瘤活性。

[0053] 根据本发明人所发现的、组合了仑伐替尼和抗hDLK-1抗体的组合药物/组合疗法,即使对于以往仅单独给药多激酶抑制剂时无法期待充分的治疗效果(无应答)的肝细胞癌患者而言,也可以期待充分的治疗效果。如此完成了本发明。

[0054] 2. 癌症治疗用组合药物

[0055] 如前所述,本发明的用于治疗肝细胞癌的组合药物(以下有时称为“本发明的组合药物”)的特征在于,作为有效成分包含:

[0056] • 仑伐替尼或其前体药物、或这些的药学上可接受的盐、或者它们的水合物或溶剂化物(以下在本说明书中有时称为“仑伐替尼等”)及

[0057] • 在体内具有抗肿瘤活性的抗hDLK-1抗体或源自该抗体的抗体片段(以下在本说明书中有时称为“抗hDLK-1抗体等”)。

[0058] 需要说明的是,本发明还包括:(i)一种肝细胞癌的治疗方法,其包括使用仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等的步骤,具体而言,例如向被检对象(肝细胞癌患者或有其担心(发病风险)的患者或这样的非人哺乳动物)给药有效量的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等;(ii)仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等的用于制造用于治疗肝细胞癌的药物中的应用;(iii)仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等的用于治疗肝细胞癌的应用;以及(iv)用于治疗肝细胞癌的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等。

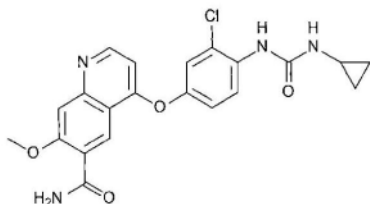
[0059] 本发明中,作为肝细胞癌的治疗,例如还包括抑制肝细胞癌的进展、改善肝细胞癌的预后和/或防止肝细胞癌的复发等。

[0060] (1) 仑伐替尼等

[0061] 作为本发明的组合药物的有效成分的仑伐替尼等可以使用已知的市售品,但是没有限定,可以使用自己合成、提取和纯化等而成者。自己合成等的情况下,也可以参照美国专利第7,612,092号说明书中记载的合成方法。

[0062] 需要说明的是,仑伐替尼的正式名称(IUPAC命名)为4-[3-氯-4-(环丙基氨基甲酰基氨基)苯氧基]-7-甲氧基-喹啉-6-甲酰胺(4-[3-chloro-4-(cyclopropylcarbamoylamino)phenoxy]-7-methoxy-quinoline-6-carboxamide),由下述结构式表示。

[0063]



[0064] 作为本发明的组合药物的有效成分,也可以与仑伐替尼一起使用仑伐替尼衍生物或替代仑伐替尼而使用仑伐替尼衍生物。作为该衍生物,只要是具有源自仑伐替尼的化学结构等基于本领域技术人员的技术常识认为是仑伐替尼的衍生物者即可,没有限定,优选抗肿瘤活性与仑伐替尼相同程度者。本发明中仅称为仑伐替尼时,为可包括仑伐替尼的衍生物的含义。

[0065] 作为本发明中使用的仑伐替尼,除了包括例如在生物体内接受氧化、还原、水解或缀合等代谢者之外,还包括在生物体内接受氧化、还原或水解等代谢而生成仑伐替尼的化合物(所谓的前体药物)。本发明中,前体药物是指:药学上可接受的、用通常前体药物中使用的基团修饰母体化合物而得到的化合物,例如,是指被赋予了稳定性、持久性的改善等特性且可以期待在肠道内等转化为母体化合物并表现出效果的化合物。例如,仑伐替尼的前体药物可以通过如下方式制造:使用对应的卤化物等前体药物化试剂,利用常规方法在该化合物中的选自能前体药物化的基团(例如,羟基、氨基、其它基团)中的1个以上的任意基团中依据常规方法适宜导入构成前体药物的基团后,根据需要进行分离纯化,从而制造。此处,作为上述构成前体药物的基团,没有限定,例如可优选列举出低级烷基-CO-、低级烷基-O-低级亚烷基-CO-、低级烷基-OCO-低级亚烷基-CO-、低级烷基-OCO-、和低级烷基-O-低级亚烷基-OCO-等。

[0066] 作为本发明的组合药物的有效成分,也可以与仑伐替尼、其前体药物一起使用这些的药学上可接受的盐,或者代替仑伐替尼、其前体药物而使用这些的药学上可接受的盐。

[0067] 作为该药学上可接受的盐,没有限定,例如可优选列举出有机磺酸盐(例如,甲磺酸盐(也称为mesylate)、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、和樟脑磺酸盐等)、有机羧酸盐(例如,乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和柠檬酸盐等)、氨基酸盐(例如,天冬氨酸盐和谷氨酸盐等)、季胺盐、碱金属盐(例如,钠盐和钾盐等)、无机酸盐(例如,硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、碳酸盐、和重碳酸盐等)、氢卤酸盐(例如,盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐等)、碱土金属盐(例如,镁盐和钙盐等)等。作为本发明中使用的仑伐替尼的药学上可接受的盐的优选的一方式,可列举出:仑伐替尼甲磺酸盐。

[0068] 本发明中使用的仑伐替尼还包括化合物的结构上可以获得的所有异构体(例如,几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、旋转异构体、立体异构体、和互变异构体等)和这些异构体的2种以上的混合物,不限于于为了方便的结构式的记载等。另外,仑伐替尼可以是S-体、R-体或RS-体中的任意者,没有限定。进而,仑伐替尼根据其种类也有时以水合物、溶剂化物的形式存在,本发明中,该水合物和溶剂化物也包括在仑伐替尼中,可以用作本发明的组合药物的有效成分。作为该溶剂化物,没有限定,例如可列举出:与乙醇的溶剂化物等。

[0069] 本发明的组合药物中,作为有效成分的仑伐替尼等的含有比例没有限定,可以适宜设定,例如,相对于组合药物整体,可以设为0.01~99重量%的范围内,优选为0.01~30

重量%、更优选0.05~20重量%、进一步优选0.1~10重量%的范围内。通过将有效成分的含有比例设为上述范围内,从而能使本发明的组合药物充分地发挥肝细胞癌的治疗效果。

[0070] 本发明的组合药物除了仑伐替尼等以外,也可以在不显著损害本发明的效果的范围内包含任意的其它多激酶抑制剂等。

[0071] (2) 抗hDLK-1抗体等

[0072] 作为本发明的组合药物的有效成分的、抗hDLK-1抗体(在体内具有抗肿瘤活性的针对人DLK-1的抗体)可以基于以下的说明记载来制作。

[0073] (i) 抗原的制备

[0074] hDLK-1的氨基酸序列(序列号2)的信息例如在NCBI (GenBank)的网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)上以“登录号:NP_003827”公布。而且,编码hDLK-1的氨基酸序列的碱基序列(序列号1)的信息在同一网站上以“登录号:NM_003836”公布。

[0075] 作为抗原,可以使用含有hDLK-1的氨基酸序列的至少一部分(全部或一部分)的多肽或肽(也简称为肽),可优选使用含有hDLK-1的细胞外区域(FA-1)的氨基酸序列的至少一部分(全部或一部)的肽。hDLK-1的细胞外区域如前所述为含有6个EGF样基序(EGF-1~EGF-6)的区域,为含有序列号2所示的氨基酸序列中的第24位~第244位的氨基酸的区域,优选为序列号2所示的氨基酸序列中的“第24位”至“第248~285位”的氨基酸组成的区域(约225~262个氨基酸残基)。

[0076] 此处,对于作为抗原使用的肽而言,上述“氨基酸序列的至少一部分”的长度没有特别限定,例如优选含有6个EGF样基序中的1个或2个以上的区域。更优选例如含有EGF-1和EGF-2的区域(即序列号2所示的氨基酸序列中的第24位~第91位的氨基酸组成的区域)、含有EGF-3和EGF-4的区域(即序列号2所示的氨基酸序列中的第92位~第167位的氨基酸组成的区域)、和含有EGF-4、EGF-5和EGF-6的区域(即序列号2所示的氨基酸序列中的第131位~第244位的氨基酸组成的区域)。

[0077] 作为抗原的肽的制作方法可以是化学合成,也可以通过采用大肠杆菌等的基因工程法合成,可以使用本领域技术人员已知的方法。

[0078] 进行肽的化学合成时,可以通过肽合成的已知方法进行合成。另外,其合成也可以使用固相合成法和液相合成法中的任意种。还可以使用市售的肽合成装置(例如,岛津制作所制:PSSM-8等)。

[0079] 在用基因工程方式合成肽时,首先设计并合成编码该肽的DNA。该设计和合成例如可以如下进行:以含有全长hDLK-1基因的载体等作为模板,使用设计为可以合成所希望的DNA区域的引物,通过PCR法进行。然后,通过将上述DNA连接到适当的载体上而获得蛋白质表达用重组载体,将该重组载体导入宿主中并使得目标基因可以表达,由此获得转化体(Molecular cloning 4th Ed.Cold Spring Harbor Laboratory Press(2012))。

[0080] 作为载体,使用可以在宿主微生物中自我增殖的噬菌体或质粒。而且还可以使用动物病毒、昆虫病毒载体。重组载体的制作可如下进行,即用适当的限制性酶切断纯化的DNA,插入适当的载体DNA的限制性酶切位点等中而与载体连接。作为转化时使用的宿主,只要是可表达目标基因的宿主即可,没有特别的限定。例如可列举出:细菌(大肠杆菌、枯草杆菌等)、酵母、动物细胞(COS细胞、CHO细胞等)、昆虫细胞或昆虫。还可以使用山羊等哺乳动物作为宿主。向宿主导入重组载体的方法是已知的。

[0081] 然后,培养前述转化体,从其培养物中收集作为抗原使用的肽。“培养物”是指养上清、培养细胞或者培养菌体或其破碎物中的任意种。

[0082] 培养后,目标肽在菌体内或细胞内产生时,通过破碎菌体或细胞来提取肽。另外,目标肽在菌体外或细胞外产生时,直接使用培养液或通过离心分离等除去菌体或细胞。然后,可以通过单独使用可以在肽的分离纯化中使用的一般的生物化学方法,例如硫酸铵沉淀、凝胶过滤、离子交换层析、亲和层析等或将这些方法组合使用,从而分离纯化目标肽。

[0083] 本发明中,还可以使用无细胞蛋白质合成系统,通过体外翻译获得作为抗原的肽。此时,可以使用以RNA作为模板的方法和以DNA作为模板的方法(转录/翻译)这2种方法。作为无细胞蛋白质合成系统,可以使用市售的系统,例如Expressway™系统(Invitrogen公司)、PURESYSTEM(注册商标;post genome研究所)、TNT系统(注册商标;Promega公司)等。

[0084] 如上所述获得的肽还可以结合到适当的载体蛋白,例如牛血清白蛋白(BSA)、钥孔血蓝蛋白(Keyhole limpet hemocyanin, KLH)、人甲状腺球蛋白、鸡 γ -球蛋白等。

[0085] 另外,抗原可以是在hDLK-1的氨基酸序列(序列号2)或前述的序列的部分序列中缺失、置换或添加了1个或多个氨基酸的氨基酸序列组成的肽。例如,还可以使用hDLK-1的氨基酸序列或其部分序列中缺失1个或多个(优选1个或多个(例如1个~10个,更优选1个~5个))氨基酸,1个或多个(优选1个或多个(例如1个~10个,更优选1个~5个))氨基酸被其它氨基酸置换,或添加了1个或多个(优选1个或多个(例如1个~10个,更优选1个~5个))其它氨基酸的氨基酸序列所组成的肽。

[0086] 本发明中,作为用于导入于细胞等的基因,可列举出:编码hDLK-1蛋白或其部分片段、或它们的突变型的蛋白或片段的基因。作为这种基因,例如可以使用具有序列号1所示的碱基序列或其部分序列的基因。

[0087] 而且,作为用于导入于细胞等的基因,还可以使用与和序列号1所示的碱基序列互补的序列在严谨条件下杂交,且编码具有hDLK-1活性的蛋白质的碱基序列或其部分序列。

[0088] “严谨条件”是指杂交后清洗时的条件,是指缓冲液的盐(钠)浓度为10~500mM、温度为42℃~72℃的条件,优选上述盐浓度为50~300mM、温度为55~68℃的条件。

[0089] 为了在基因中导入突变,可以通过Kunkel法或带缺口的双链体(Gapped duplex)法等已知方法、并且使用例如利用定点突变法的突变导入用试剂盒、例如GeneTailor™ Site-Directed Mutagenesis System(Invitrogen公司制)、TaKaRa Site-Directed Mutagenesis System(Prime STAR(注册商标) Mutagenesis Basal kit、Mutan(注册商标)-Super Express Km等:TAKARA BIO公司制)来进行。

[0090] (ii) 多克隆抗体的制作

[0091] 将制备的抗原给药到用于免疫的哺乳动物。哺乳动物没有特别限定,例如可列举出:大鼠、小鼠和兔子等,其中优选小鼠。

[0092] 每一只动物的抗原给药量,可以根据佐剂的有无适当设定。作为佐剂,可列举出:弗氏完全佐剂(FCA)、弗氏不完全佐剂(FIA)、氢氧化铝佐剂等。免疫主要可以通过注入到静脉内、脚掌、皮下、腹腔内等来进行。而且,免疫的间隔没有特别限定,以数天至数周的间隔、优选1周的间隔进行1~10次、优选2~3次免疫。然后,在最后的免疫日起3~7天后,通过酶免疫测定法(ELISA或EIA)或放射性免疫测定法(RIA)等测定抗体效价,可以在出现所希望的抗体效价之日采血,获得抗血清。在上述抗体的提取方法中,在需要纯化抗体时,可以通

过适当选择硫酸铵盐析法、离子交换层析、凝胶过滤层析、亲和层析等已知方法或将这些组合来进行纯化。然后,通过ELISA法等测定抗血清中的多克隆抗体的反应性。

[0093] (iii) 单克隆抗体的制作

[0094] • 抗体产生细胞的采集

[0095] 本发明的抗hDLK-1抗体并没有限制,但优选为单克隆抗体。

[0096] 将制备的抗原给药到用于免疫的哺乳动物,例如大鼠、小鼠和兔子等。每只动物的抗原给药量可以根据有无佐剂适当设定。佐剂与上述同样。免疫方法也与前述同样。然后,在最后的免疫日起1~60天后,优选为1~14天后,提取抗体产生细胞。作为抗体产生细胞,可列举出:脾细胞、淋巴结细胞和外周血细胞等,其中优选淋巴结细胞和脾细胞。

[0097] • 细胞融合

[0098] 为了获得杂交瘤(抗体产生细胞株),进行抗体产生细胞和骨髓瘤细胞的细胞融合。作为与抗体产生细胞融合的骨髓瘤细胞,可以使用小鼠等动物的一般可以获得的已建立的细胞株。作为使用的细胞株,优选具有药剂选择性,具有未融合的状态下在HAT选择培养基(含有次黄嘌呤、氨基嘌呤和胸腺嘧啶脱氧核苷)中无法生存而只有在与抗体产生细胞融合的状态下才能生存的性质的细胞株。

[0099] 作为骨髓瘤细胞,例如可列举出:P3-X63-Ag8.653、P3-X63-Ag8(X63)、P3-X63-Ag8.U1(P3U1)、P3/NS I/1-Ag4-1(NS1)和Sp2/0-Ag14(Sp2/0)等小鼠骨髓瘤细胞株。可以适当考虑与抗体产生细胞的适合性而进行骨髓瘤细胞的选择。

[0100] 然后,使骨髓瘤细胞与抗体产生细胞进行细胞融合。细胞融合时,在不含血清的DMEM和RPMI-1640培养基等动物细胞用培养基中,混合 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个/mL的抗体产生细胞和 $2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$ 个/mL的骨髓瘤细胞。抗体产生细胞与骨髓瘤细胞的细胞比(抗体产生细胞:骨髓瘤细胞)没有限制,但通常优选为1:1~10:1,更优选为3:1。然后,在细胞融合促进剂的存在下进行融合反应。作为细胞融合促进剂,例如可以使用平均分子量为1000~6000道尔顿(D)的聚乙二醇等。而且,还可以使用利用电刺激(例如电穿孔)的市售的细胞融合装置,使抗体产生细胞与骨髓瘤细胞融合。

[0101] • 杂交瘤的挑选和克隆

[0102] 从细胞融合处理后的细胞中挑选出目标杂交瘤。作为该方法,将细胞悬浮液用例如含有胎牛血清的RPMI-1640培养基等适当稀释后,接种于微量滴定板上,在各孔中加入选择培养基,以后适当更换选择培养基进行培养。其结果是,可以将在选择培养基中开始培养后在14天前开始生长的细胞作为杂交瘤。

[0103] 然后,在逐步增殖的杂交瘤的培养上清中,筛选是否存在与hDLK-1反应的抗体。杂交瘤的筛选可以按照通常的方法,没有特别限制。例如,可以采集已长出杂交瘤的孔中所含的培养上清的一部分,通过ELISA、EIA和RIA等进行筛选。

[0104] 融合细胞的克隆可以通过有限稀释法等进行。通过流式细胞术等判断与hDLK-1显示出强反应性的抗体,选择产生该抗体的杂交瘤,建立克隆。

[0105] • 单克隆抗体的采集

[0106] 作为培养已建立的杂交瘤并从获得的培养物中提取单克隆抗体的方法,可以采取通常的细胞培养法或腹水形成法等。“培养”是指在培养皿或培养瓶中使杂交瘤生长,或如下使杂交瘤在动物的腹腔内增殖。

[0107] 细胞培养法中,可以在含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基、MEM培养基或无血清培养基等动物细胞培养的培养基中,在通常的培养条件(例如37°C,5%CO₂浓度)下培养杂交瘤7~14天,从其培养上清中获得抗体。

[0108] 腹水形成法的情况下,在与骨髓瘤细胞来源的哺乳动物同种同品系动物的腹腔内给予约 1×10^7 个杂交瘤,使杂交瘤大量增殖。并且,优选在2~3周后提取腹水。

[0109] 在上述抗体的提取方法中,在需要纯化抗体时,可以通过适当选择硫酸铵盐析法、离子交换层析、凝胶过滤、亲和层析等已知方法或将它们组合来进行纯化。

[0110] • 具有抗肿瘤活性的克隆的挑选

[0111] 本发明中使用的抗hDLK-1抗体为在体内具有抗肿瘤活性的抗体。

[0112] 这里,“抗肿瘤活性”是指使肿瘤细胞(癌细胞)死亡的活性或抑制肿瘤生长的活性。本发明中,作为抗肿瘤活性,例如可优选出肿瘤血管新生抑制活性。作为本发明的抗hDLK-1抗体可以发挥抗肿瘤活性的人肿瘤(肿瘤细胞)的种类,可列举出:已确认到hDLK-1的表达的已知的人肿瘤。

[0113] 体内的抗肿瘤活性的确认例如可以如下进行:使用在小鼠的皮下移植了所希望的肿瘤细胞的荷瘤小鼠,通过对该小鼠给药如前述那样获得的抗体来进行。此时,抗体的给药可以在肿瘤细胞的移植后立即进行(预防模型),也可以在确认所移植的肿瘤达到预定体积之后进行(治疗模型)。给药方法没有任何限制,例如可以3天1次,以20mg/kg体重进行腹腔内给药。预防模型的情况下,可以通过肿瘤形成频率和肿瘤体积评价抗肿瘤活性的有无和水平。治疗模型的情况下,可以根据肿瘤体积和肿瘤重量评价抗肿瘤活性的有无和水平。

[0114] 本发明中,作为在体内具有抗肿瘤活性的抗hDLK-1抗体,没有特别限定,例如可以使用W02008/056833、W02009/116670、W02014/054820的各公报中公开的抗hDLK-1。

[0115] 更具体而言,例如可列举出以下的(a)~(k)的抗hDLK-1抗体,可以使用这些中的至少1种。

[0116] (a)H链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号3~5所示的氨基酸序列、且L链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号6~8所示的氨基酸序列的抗体。

[0117] (b)H链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号9~11所示的氨基酸序列、且L链V区的CDR1~3的氨基酸序列分别依次为序列号12~14所示的氨基酸序列的抗体。

[0118] (c)H链V区的氨基酸序列由序列号16所示的氨基酸序列(对应的碱基序列为序列号15)组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号18(对应的碱基序列为序列号17)所示的氨基酸序列组成的抗体。需要说明的是,该抗体的H链V区和L链V区中的各CDR序列与上述(a)的抗体相同。

[0119] (d)H链V区的氨基酸序列由序列号20所示的氨基酸序列(对应的碱基序列为序列号19)组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号22(对应的碱基序列为序列号21)所示的氨基酸序列组成的抗体。需要说明的是,该抗体的H链V区和L链V区中的各CDR序列与上述(b)的抗体相同。

[0120] (e)H链V区的氨基酸序列由序列号24或26所示的氨基酸序列(对应的碱基序列为序列号23或25)组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号28(对应的碱基序列为序列号27)所示的氨基酸序列组成的抗体(人源化抗体)。需要说明的是,该抗体的H链V区和L链V区中的各CDR序列与上述(a)的抗体相同。

[0121] (f) H链V区的氨基酸序列由序列号30、32、34或36所示的氨基酸序列(对应的碱基序列为序列号29、31、33或35)组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号46(对应的碱基序列为序列号45)所示的氨基酸序列组成的抗体(人源化抗体)。需要说明的是,该抗体的H链V区和L链V区中的各CDR序列与上述(b)的抗体相同。

[0122] (g) H链V区的氨基酸序列由序列号38、40、42或44所示的氨基酸序列(对应的碱基序列为序列号37、39、41或43)组成、且L链V区的氨基酸序列由序列号46(对应的碱基序列为序列号45)所示的氨基酸序列组成的抗体(人源化抗体)。需要说明的是,该抗体的H链V区和L链V区中的各CDR序列与上述(b)的抗体相同。

[0123] (h) 由保藏号为FERM BP-10899的杂交瘤产生的抗体。

[0124] (i) 由保藏号为FERM BP-10707的杂交瘤产生的抗体。

[0125] (j) 由保藏号为FERM BP-10900的杂交瘤产生的抗体。

[0126] (k) 由保藏号为FERM BP-11337的杂交瘤产生的抗体。

[0127] 此处,关于上述(f)的抗体,序列号32所示的氨基酸序列是将序列号30所示的氨基酸序列的第24位的丙氨酸(A)置换为甘氨酸(G)的氨基酸序列,

[0128] 序列号34所示的氨基酸序列是将序列号30所示的氨基酸序列的第74位的苏氨酸(T)置换为赖氨酸(K)的氨基酸序列,

[0129] 序列号36所示的氨基酸序列是将序列号30所示的氨基酸序列的第24位的丙氨酸(A)置换为甘氨酸(G)、且将第74位的苏氨酸(T)置换为赖氨酸(K)的氨基酸序列。

[0130] 同样地,关于上述(g)的抗体,序列号40所示的氨基酸序列是将序列号38所示的氨基酸序列的第24位的丙氨酸(A)置换为甘氨酸(G)的氨基酸序列,

[0131] 序列号42所示的氨基酸序列是将序列号38所示的氨基酸序列的第74位的苏氨酸(T)置换为赖氨酸(K)的氨基酸序列,

[0132] 序列号44所示的氨基酸序列是将序列号38所示的氨基酸序列的第24位的丙氨酸(A)置换为甘氨酸(G)、且将第74位的苏氨酸(T)置换为赖氨酸(K)的氨基酸序列。

[0133] 这样的、上述(f)和(g)的抗体(人源化抗体)中的进行了氨基酸置换的改变抗体是亲和力(Avidity;抗原结合活性)更高的抗体,例如能够保持与细胞表面的抗原表达量少的癌细胞的结合活性。另外,该改变抗体在液体制剂配方中及在猴、人的血液中(血浆中)等能够长期保持稳定的抗原结合活性。

[0134] 另外,关于上述(h)~(k)的抗体,保藏号为FERM BP-11337的杂交瘤命名为“小鼠-小鼠杂交瘤BA-1-3D”,于2011年2月1日保藏,保藏号为FERM BP-10707的杂交瘤命名为“小鼠-小鼠杂交瘤:M3-1”,于2006年10月18日保藏,保藏号为FERM BP-10899的杂交瘤命名为“小鼠-小鼠杂交瘤DI-2-14”,于2007年8月21日保藏,保藏号为FERM BP-10900的杂交瘤称为“小鼠-小鼠杂交瘤DI-6”,于2007年8月21日保藏,均保藏于独立行政法人产业技术综合研究所专利生物保藏中心(国家高级工业科学技术学院,国际专利生物保藏中心(IPOD, NITE)(International Patent Organism Depositary National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)(颁发证书时国际保藏单位的名称)。

[0135] 作为本发明中可以使用的抗hDLK-1抗体,例如也可优选列举出与上述的各种抗hDLK-1抗体所结合(识别)的位点(例如表位)结合的抗hDLK-1抗体等能与上述的各种抗hDLK-1抗体竞争的抗体。

[0136] • 抗hDLK-1抗体的表位

[0137] 抗hDLK-1抗体的表位(抗原决定簇)只要是抗原hDLK-1的至少一部分即可,并没有限制,例如,优选为序列号2所示的hDLK-1的氨基酸序列中的第24位~第91位的氨基酸所组成的区域(hDLK-1的含有EGF-1~EGF-2的区域)、第92位~第167位的氨基酸所组成的区域(hDLK-1的含有EGF-3~EGF-4的区域)、或第131位~第244位的氨基酸组成的区域(hDLK-1的含有EGF-4~EGF-6的区域)中的至少一部分。其中更为优选hDLK-1的含有EGF-1~EGF-2的区域。识别该区域(与该区域结合)的抗hDLK-1抗体,例如向肿瘤细胞内的内化活性高,在后述的免疫缀合物等用途中极为有用。

[0138] (iv) 基因重组抗体和抗体片段

[0139] • 基因重组抗体

[0140] 作为抗hDLK-1抗体的优选方式之一,可列举出:基因重组抗体。作为基因重组抗体,没有限制,但例如可列举出:嵌合抗体和人源化抗体等。

[0141] 嵌合抗体(即人源嵌合抗体)是将小鼠源抗体的可变区连接(接合)到人来源的恒定区的抗体(参照Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.81,6851-6855,(1984)等),在制作嵌合体时,可以通过基因重组技术容易地构建以便获得这样连接的抗体。

[0142] 在制作人源化抗体时,将互补性决定区(CDR)从小鼠抗体的可变区移植到人可变区,制作框架区(FR)为人来源、CDR由小鼠来源者构成的经重构的可变区(即CDR移植(CDR grafting))。然后,将这些人源化的重构的人可变区与人恒定区连接。人源化抗体的制作方法可以参照例如Nature,321,522-525(1986);J.Mol.Biol.,196,901-917(1987);Queen C et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,86:10029-10033(1989);日本特表平4-502408号公报(日本专利第2828340号公报;Queen等人)等。进而,本发明中还包括将上述人源化抗体的H链或L链的V区的一部分(CDR序列除外)的氨基酸(优选1个~数个、更优选1个~2个氨基酸)置换为其它氨基的改变型的氨基酸。作为改变人源化抗hDLK-1抗体,也可以制成亲和力(Avidity;抗原结合活性)更高的人源化抗体,例如能够保持与细胞表面的抗原表达量少的癌细胞的结合活性。另外,改变人源化抗hDLK-1抗体在液体制剂配方中及在猴、人的血液中(血浆中)等能够长期保持稳定的抗原结合活性。

[0143] 上述嵌合抗体和人源化抗体中,优选例如抗体Fc区中的N-糖苷键复合型糖链为该糖链的还原末端的N-乙酰葡萄糖胺上未结合岩藻糖的糖链,具体而言可列举出包含下述基因重组抗体分子的抗体,所述基因重组抗体分子在抗体分子的Fc区中具有该岩藻糖的1位未与N-糖苷键复合型糖链还原末端的N-乙酰葡萄糖胺的6位进行 α 键合的糖链。如果是这种抗体,则可以使ADCC活性极大提高。而且,这一点(抗体Fc区中的N-糖苷键复合型糖链的特征)对于前述的多克隆抗体和单克隆抗体而言同样优选。

[0144] • 抗体片段

[0145] 本发明中,抗hDLK-1抗体的片段也可以与本发明的抗hDLK-1抗体一起使用或代替本发明的抗hDLK-1抗体而使用。此处,该抗体片段与本发明的抗hDLK-1抗体(包括除小鼠抗体以外的人源化抗体等)同样地,优选为对hDLK-1具有结合活性者,而且优选在体内具有抗肿瘤活性者、识别与本发明的抗hDLK-1抗体相同的表位者,但不特别限定于这些。

[0146] 作为该抗体片段,是指抗hDLK-1多克隆抗体或抗hDLK-1单克隆抗体的一部分的区域(即,来源于本发明的抗hDLK-1抗体的抗体片段),例如,可列举出:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv

(抗体可变片段)、单链抗体(H链、L链、H链V区和L链V区等)、scFv、双抗体(diabody)(scFv二聚体)、dsFv(二硫键稳定化V区)和至少一部分含有互补性决定区(complementarity determining region:CDR)的肽等。

[0147] Fab是用蛋白质水解酶中的木瓜蛋白酶处理抗体分子而获得的片段中,H链的N末端侧约一半和L链全体通过二硫键结合的、分子量约为5万的具有抗原结合活性的抗体片段。而且,还可以如下制造:将编码抗体的Fab的DNA插入于原核生物用表达载体或真核生物用表达载体中,将该载体导入到原核生物或真核生物并使之表达,从而制造Fab。

[0148] $F(ab')_2$ 是用蛋白质水解酶中的胃蛋白酶处理抗体分子而获得的片段中,Fab通过铰链区的二硫键结合的稍大的、分子量约为10万的具有抗原结合活性的抗体片段。而且,还可以通过后述的使Fab形成硫醚键或二硫键进行制作。

[0149] Fab'是切断上述 $F(ab')_2$ 的铰链区的二硫键的、分子量约为5万的具有抗原结合活性的抗体片段。而且,还可以如下制作:将编码抗体的Fab'片段的DNA插入于原核生物用表达载体或真核生物用表达载体中,将该载体导入于原核生物或真核生物并使之表达,从而制造Fab'。

[0150] scFv是将1条H链V区(VH)和1条L链V区(VL)用适当的肽接头(P)连结的VH-P-VL或VL-P-VH多肽,其是具有抗原结合活性的抗体片段。scFv可以如下制备:获得编码抗体的VH和VL的cDNA,构建编码scFv的DNA,将该DNA插入于原核生物用表达载体或真核生物用表达载体中,将该表达载体导入于原核生物或真核生物中使之表达,从而进行制造。

[0151] 双抗体是scFv二聚化形成的抗体片段,其为具有二价的抗原结合活性的抗体片段。二价的抗原结合活性可以是相同的,也可以是其中一方为不同的抗原结合活性。双抗体可以如下制备:获得编码抗体的VH和VL的cDNA,构建编码scFv的DNA并使P的氨基酸序列的长度达到8个残基以下,将该DNA插入于原核生物用表达载体或真核生物用表达载体,再将该表达载体导入于原核生物或真核生物使之表达,从而进行制造。

[0152] dsFv是指:使VH和VL中的各1个氨基酸残基被置换成半胱氨酸残基的多肽通过该半胱氨酸残基间的二硫键结合形成的抗体。被置换成半胱氨酸残基的氨基酸残基可以按照Reiter等人公开的方法(Protein Engineering,7,697-704,1994),基于抗体的立体结构预测进行选择。dsFv可以如下制备:获得编码抗体的VH和VL的cDNA,构建编码dsFv的DNA,将该DNA插入到原核生物用表达载体或真核生物用表达载体中,再将该表达载体导入于原核生物或真核生物中使之表达,从而进行制造。

[0153] 含有CDR的肽包含VH或VL的CDR(CDR1~3)中的至少1个以上区域而构成。含有多个CDR的肽可以直接结合或介由适当的肽接头结合。含有CDR的肽可以如下制备:构建编码抗体的VH和VL的CDR的DNA,将该DNA插入到原核生物用表达载体或真核生物用表达载体中,再将该表达载体导入于原核生物或真核生物中使之表达,从而进行制造。另外,含有CDR的肽还可以通过Fmoc法(苄氧羰基法)和tBoc法(叔丁氧羰基法)等化学合成法来制造。

[0154] 作为本发明中使用的抗体片段,可以是以原有的形状含有N-糖苷键复合型糖链为该糖链的还原末端的N-乙酰葡萄糖胺不与岩藻糖结合的糖链的抗体Fc区的一部分或全部的抗体片段,另外,也可以是上述抗体片段与N-糖苷键复合型糖链为该糖链的还原末端的N-乙酰葡萄糖胺不与岩藻糖结合的糖链的抗体Fc区的一部分或全部的融合蛋白。这种抗体片段可以极大地提高ADCC活性,因此优选。

[0155] 作为本发明中使用的抗体片段的具体例,没有限定,例如可列举出:前述的各种抗hDLK-1抗体中的包含H链V区的CDR1~3和L链V区的CDR1~3的片段、包含整个H链V区和整个L链V区的片段等。

[0156] (v) 抗体-药物复合体

[0157] 本发明中使用的抗hDLK-1抗体和抗体片段可以是与具有抗肿瘤活性和/或细胞杀伤活性的化合物形成了复合体的形态。需要说明的是,在预先分别制备该抗体分子、抗体片段分子和具有抗肿瘤活性和/或细胞杀伤活性的化合物之后,将它们复合化而获得的物质一般被称为免疫缀合物。另外,通过使用基因重组技术,将作为具有抗肿瘤活性和/或细胞杀伤活性的化合物的蛋白质毒素在基因上与抗体、抗体片段的基因连接,作为1个蛋白质(融合蛋白)表达而获得的物质一般被称为免疫毒素。

[0158] 作为具有抗肿瘤活性的化合物,例如,可列举出:阿霉素(doxorubicin)、卡奇霉素(calicheamicin)、丝裂霉素(mitomycin)C、澳瑞他汀(Auristatin)E等。作为具有细胞杀伤活性的化合物,例如,可列举出:皂素、蓖麻毒素、绿脓杆菌外毒素、白喉毒素等,其中优选使用皂素和绿脓杆菌外毒素。

[0159] 作为该复合体的制作方法,没有限定,例如,可列举出:通过二硫键或胺键将抗体与药剂偶联的方法等。

[0160] 本发明中使用的抗hDLK-1抗体在向表达hDLK-1的目标肿瘤细胞内的内化活性方面优异。因此,通过预先使具有抗肿瘤活性和/或细胞杀伤活性的化合物复合化,可以使这些化合物直接且高选择性地作用于肿瘤细胞。该复合体在向目标肿瘤细胞递送药剂的能力上极为优异。

[0161] 需要说明的是,向细胞内的内化活性可以如下评价:通过用罗丹明等对抗体进行荧光标记,用荧光显微镜等观察向细胞内的进入行为和抗体的定位性。

[0162] (3) 组合药物

[0163] 本发明的组合药物分别包含仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等作为有效成分。

[0164] 本发明的组合药物可以对作为被检对象的人或非人哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔子、绵羊、猪、牛、猫、狗、猴等)以各种给药路径、具体而言经口或非经口(例如静脉内注射(静脉注射)、肌肉注射、腹腔内注射、皮下注射、直肠给药、经皮给药)的方式给药。

[0165] 因此,本发明的组合药物也可以单独使用,但可以根据给药路径利用惯用的方法并使用药学上可接受的载体而制剂化成适合的剂型来使用。

[0166] 作为剂型,经口剂中,例如可列举出:片剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、包衣片剂、胶囊剂、内服水剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂、和锭剂等,非经口剂中,例如可列举出:注射剂(包括点滴剂)、吸入剂、软膏剂、滴鼻剂、和脂质体剂等。

[0167] 作为这些制剂的制剂化中可以使用的载体,例如除了通常使用的赋形剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和矫味矫臭剂之外,可列举出根据需要的稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂、增量剂、润湿剂、表面活性剂、分散剂、缓冲剂、保存剂、助溶剂和止疼剂等,可以配混能用作药物制剂的原料的已知的成分并利用常规方法进行制剂化。

[0168] 作为能用作该成分的无毒性的物质,例如可列举出:大豆油、牛脂、和合成甘油酯等动植物油;液体石蜡、角鲨烷、和固体石蜡等烃;肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、和肉豆蔻酸异

丙酯等酯油；十六十八醇、和山梨醇等高级醇；硅树脂；硅油；聚氧乙烯脂肪酸酯、失水山梨醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物等表面活性剂；羟基乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、和甲基纤维素等水溶性高分子；乙醇、和异丙醇等低级醇；甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨醇、和聚乙二醇等多元醇 (polyol)；葡萄糖、和蔗糖等糖；硅酸酐、硅酸铝镁、和硅酸铝等无机粉末；氯化钠、磷酸钠等无机盐；纯化水等，均可以是其盐或其水合物。

[0169] 作为赋形剂，可优选列举出：例如乳糖、果糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、结晶纤维素和二氧化硅等，作为粘结剂，可优选列举出：例如聚乙烯醇、聚乙烯基醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、虫胶、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙二醇/聚氧乙烯嵌段聚合物和葡甲胺等，作为崩解剂，可优选列举出：例如淀粉、琼脂、明胶粉末、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、和羧甲基纤维素钙等，作为润滑剂，可优选列举出：例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、和氢化植物油等，作为着色剂，可优选列举出允许添加至药物中者，作为矫味矫臭剂，可优选列举出：例如可可粉末、薄荷脑、香粉、薄荷油、冰片和桂皮粉末等，均可以是其盐或其水合物。

[0170] 本发明的组合药物的给药量通常可以在考虑到制剂中的有效成分的配混比例的基础上，考虑给药对象 (患者) 的年龄、体重、疾病的种类/进展情况以及给药途径、给药次数 (/1天)、给药期等而适宜设定为宽广的范围。另外，本发明的组合药物可以实质上同时给药作为有效成分的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等，也可以任一者先给药、另一者后给药，没有限定。另外，这些给药可以一次性给药组合药物中包含的量，也可以连续给药，没有限定。

[0171] 以下对将本发明的组合药物用作非经口剂或经口剂的情况进行说明。

[0172] 在用作非经口剂时，通常其形态没有限定，各种注射剂的情况下，例如，可以以单位剂量安瓿或多剂量容器的状态、在使用时再次溶解于溶解液中的冻干粉的状态提供。在该非经口剂中，除了成为有效成分的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等之外，可以根据各种形态在不损害上述有效成分的效果的范围内含有已知的各种赋形材料、添加剂。例如各种注射剂的情况下，可列举出：水、甘油、丙二醇、聚乙二醇等脂肪族多元醇等。

[0173] 非经口剂的给药量 (每天) 没有限定，例如若为各种注射剂，通常可以将成为有效成分的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等设为应用对象 (被检者、患者等) 每1kg体重能服用0.01~1000mg、0.05~500mg或0.1~50mg的量，或者，也可以设为能服用0.5~20mg的量、能服用1~10mg的量。

[0174] 在以经口剂形式使用时，通常其形态没有限定，可以是前述剂型的任意种，也可以制成使用时使其再溶解的干燥产物。该经口剂中，除了成为有效成分的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等之外，可以根据各种形态在不损害上述有效成分的效果的范围内含有已知的各种赋形材料、添加剂。例如可列举出：粘结剂 (糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄耆胶、聚乙烯基吡咯烷酮等)、填充材料 (乳糖、糖、玉米淀粉、土豆淀粉、磷酸钙、山梨醇、甘氨酸等)、润滑剂 (硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅等)、崩解剂 (各种淀粉等)、和润湿剂 (十二烷基硫酸钠等) 等。

[0175] 对于经口剂的给药量 (每天)，通常，可以将成为有效成分的仑伐替尼等和抗hDLK-

1抗体等设为应用对象(被检者、患者等)每1kg体重能服用0.05~5000mg、0.1~1000mg或0.1~100mg的量,或者,也可以设为能服用0.5~50mg的量、能服用1~10mg的量。另外,经口服剂中的有效成分的配混比例没有限定,可以考虑每天的给药次数等来适宜设定。

[0176] 本发明的组合药物在肝细胞癌的治疗方面与现有的多激酶抑制剂相比可以发挥强力且持久的抗肿瘤效果,例如,在该药物的给药结束后,也能够抑制癌细胞的增殖、或者也能使肿瘤缩小或消失。对于以往无法期待治疗效果的肝细胞癌患者也可以发挥效果,在这方面本发明的组合药物是极其有用的。

[0177] 3. 试剂盒

[0178] 本发明也可以提供包含仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等作为组成要素的肝细胞癌治疗用试剂盒的形态。

[0179] 考虑到稳定性(保存性)和使用容易性等,该试剂盒中的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等例如可以以溶解后的状态具备。

[0180] 该试剂盒中除了仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等以外,可以适宜包含其它构成要素。例如可以包含抗体的标记物质、或者固定有抗体或其标记物的固相化试剂等。抗体的标记物质是指用酶、放射性同位素、荧光化合物和化学发光化合物等标记的物质。另外,还可以包含各种缓冲液、灭菌水、各种细胞培养容器、各种反应容器(Eppendorf管等)、封闭剂(牛血清白蛋白(BSA)、脱脂乳、山羊血清等血清成分)、清洗剂、表面活性剂、各种板、叠氮化钠等防腐剂和实验操作手册(说明书)等。

[0181] 该试剂盒只要至少具备前述的仑伐替尼等和抗hDLK-1抗体等作为构成要素即可。因此,治疗肝细胞癌所必须的构成要素可以全部一起包含在试剂盒中,也可以分别包含在试剂盒中,没有限定。

[0182] 以下,通过举出实施例对本发明进行更具体的说明,但本发明并不限于此。

[0183] 实施例1

[0184] 使用Hep3B移植瘤模型,研究了仑伐替尼甲磺酸盐和抗hDLK-1抗体在肿瘤形成抑制活性中的组合效果。

[0185] 此处,仑伐替尼甲磺酸盐使用市售者(以下在本实施例中简称为“仑伐替尼”)。本实施例中使用的抗hDLK-1抗体为W02014/054820公报中记载的“HuBA-1-3D-1-A24G/T73K抗体”(以下在本实施例中简称为“HuBA-1-3D抗体”),编码该抗体蛋白的DNA的构建依据相同公报(说明书中的实施例)中记载的方法,之后,对于利用宿主细胞的该抗体蛋白的产生/制备而言,使用GlymaxX(注册商标)技术(参照ProBioGen AG;<https://www.probiogen.de/genetic-glyco-engineering-adcc-glymaxx.html>)来进行。需要说明的是,本实施例中使用的HuBA-1-3D-1-A24G/T73K抗体是H链V区由序列号36所示的氨基酸组成、L链V区由序列号46所示的氨基酸组成的抗体。

[0186] 将 1×10^6 的Hep3B细胞移植到6~7周龄雌性的NOD/ShiJic-scidJc1小鼠的右肋腹皮下(第0天),在平均肿瘤体积达到 100mm^3 左右的阶段(第14天),进行如下分组:对照组(N=8、 $103.5 \pm 18.1\text{mm}^3$)、仑伐替尼(3mg/kg体重)给药组(N=8、 $102.8 \pm 16.8\text{mm}^3$)、HuBA-1-3D抗体(1mg/kg体重)给药组(N=8、 $102.7 \pm 15.0\text{mm}^3$)、仑伐替尼(3mg/kg体重)和HuBA-1-3D抗体(1mg/kg体重)的组合给药组(N=8、 $102.5 \pm 12.5\text{mm}^3$) (以下,仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组),从该日起12天,HuBA-1-3D抗体以每周2次的频率(共计4次;第14、18、22、25天)、仑伐

替尼以每周5次(给药5天、停药2天)的频率(共计10次;第14、15、16、17、18、21、22、23、24、25天)进行给药。以每周2次的频率进行肿瘤体积的测量,达到1500mm³的个体停止观察。

[0187] 其结果,关于癌细胞移植后第25天(给药结束日、第25天)的肿瘤体积,对照组为557.5±240.5mm³,而仑伐替尼给药组为268.1±175.7mm³、HuBA-1-3D抗体给药组为144.6±111.2mm³、仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组为66.2±59.1mm³,与对照组相比,任意的给药组均确认有较强的抗肿瘤活性。另外,研究了给药结束后的药效,结果在癌细胞移植后第31天(给药结束后6天、第31天),对照组为1282.8±448.3mm³、仑伐替尼给药组为572.2±456.0mm³、HuBA-1-3D抗体给药组为92.9±79.3mm³,而仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组为40.3±46.1mm³。进而,在癌细胞移植后第38天(给药结束后13天、第38天),仑伐替尼给药组为1148.5±591.0mm³、HuBA-1-3D抗体给药组为402.3±364.4mm³,而仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组为52.8±63.9mm³。即,确认了:与仑伐替尼给药组、HuBA-1-3D抗体给药组相比,仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组在给药结束后也持续较强的抗肿瘤活性(图1A)。

[0188] 将各个体的肿瘤体积的推移示于图1B。在给药期,仑伐替尼给药组、HuBA-1-3D抗体给药组与对照组相比肿瘤体积的增加得到了抑制,但在给药期结束后,仑伐替尼给药组和HuBA-1-3D抗体给药组中,在几乎所有个体中观察到肿瘤体积的增加。相对于此,仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组中,即使在给药期结束后,在几乎所有的个体中抑制了肿瘤体积的增加。

[0189] 将在停止观察日(第38天)采集的肿瘤的重量和照片示于图1C。对于肿瘤重量,仑伐替尼给药组(N=7)为841.1±515.8mg、HuBA-1-3D抗体给药组(N=8)为392.3±412.9mg、仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组(N=8)为22.9±40.5mg,与仑伐替尼给药组、HuBA-1-3D抗体给药组相比,仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组的肿瘤重量显著小。另外,与仑伐替尼给药组、HuBA-1-3D抗体给药组相比,仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给药组的肿瘤小、且在一半个体中确认到肿瘤消失。

[0190] 实施例2

[0191] 使用HepG2移植瘤模型,研究了仑伐替尼甲磺酸盐和抗hDLK-1抗体在肿瘤形成抑制活性中的组合效果。

[0192] 此处,仑伐替尼甲磺酸盐使用市售者(以下在本实施例中简称为“仑伐替尼”)。本实施例中使用的抗hDLK-1抗体为W02014/054820公报中记载的“HuBA-1-3D-1-A24G/T73K抗体”(以下在本实施例中简称为“HuBA-1-3D抗体”),编码该抗体蛋白的DNA的构建依据相同公报(说明书中的实施例)中记载的方法,然后,对于利用宿主细胞的该抗体蛋白的产生/制备而言,使用GlymaxX(注册商标)技术(参照ProBioGen AG;<https://www.probiogen.de/genetic-glyco-engineering-adcc-glymaxx.html>)来进行。需要说明的是,本实施例中使用的HuBA-1-3D-1-A24G/T73K抗体是H链V区由序列号36所示的氨基酸组成、L链V区由序列号46所示的氨基酸组成的抗体。

[0193] 将5×10⁶的HepG2细胞移植到7周龄雌性的NOD/ShiJic-scidJc1小鼠的右肋腹皮下(第0天),在平均肿瘤体积达到100mm³左右的阶段(第10天),进行如下分组:对照组(N=8、118.4±15.6mm³)、仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组(N=8、118.8±15.2mm³)、HuBA-1-3D抗体(1mg/kg体重)给药组(N=8、119.8±12.9mm³)、仑伐替尼(10mg/kg体重)和HuBA-1-3D抗体(1mg/kg体重)的组合给药组(N=8、119.7±13.4mm³) (以下,仑伐替尼+HuBA-1-3D抗体给

药组),从该日起12天,HuBA-1-3D抗体以每周2次的频率(共计4次;第10、13、17、21天)、仑伐替尼以每周5次(给药5天、停药2天)的频率(共计10次;第10、11、12、13、14、17、18、19、20、21天)进行给药。以每周2次的频率进行肿瘤体积的测量,达到1500mm³的个体停止观察。

[0194] 其结果,关于癌细胞移植后第21天(给药结束日、第21天)的肿瘤体积,对照组为 $596.1 \pm 201.6 \text{mm}^3$ (N=8),而仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组为 $326.2 \pm 188.7 \text{mm}^3$ (N=8)、HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组为 $116.4 \pm 42.4 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(10mg/kg体重)+HuBA-1-3D(1mg/kg)抗体给药组为 $110.6 \pm 33.3 \text{mm}^3$ (N=8),与对照组相比,任意的给药组均确认有较强的抗肿瘤活性。进而,研究了给药结束后的药效,结果在癌细胞移植后第31天(给药结束后10天、第31天),对照组为 $1427.7 \pm 591.7 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组为 $817.4 \pm 583.4 \text{mm}^3$ (N=8)、HuBA-1-3D(1mg/kg)抗体给药组为 $394.0 \pm 169.8 \text{mm}^3$ (N=8),而仑伐替尼(10mg/kg体重)+HuBA-1-3D抗体(1mg/kg)给药组为 $240.8 \pm 90.7 \text{mm}^3$ (N=8)。与HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组、仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组相比,仑伐替尼(10mg/kg体重)和HuBA-1-3D(1mg/kg)的组合给药组的肿瘤体积显著小,确认了通过组合给药带来的抗肿瘤效果的增强(图2A)。在第31天的时间点,对于对照组的8个个体中肿瘤体积超过1500mm³的4个个体进行处死,对于仑伐替尼给药组的8个个体中肿瘤体积超过1500mm³的1个个体进行处死。在第31天的时间点观察到组合效果的仑伐替尼(10mg/kg体重)+HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组、和仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组、HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组,观察到第34天(给药结束后13天)为止,结果仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组(N=7)的肿瘤体积为 $796.2 \pm 461.7 \text{mm}^3$ 、HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组(N=8)为 $584.1 \pm 241.9 \text{mm}^3$,而仑伐替尼(10mg/kg体重)+HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组(N=8)为 $358.0 \pm 168.1 \text{mm}^3$,与HuBA-1-3D(1mg/kg)给药组、仑伐替尼(10mg/kg体重)给药组相比,仑伐替尼(10mg/kg体重)和HuBA-1-3D(1mg/kg)的组合给药组的肿瘤体积显著小,确认了通过组合给药使抗肿瘤效果增强(图2B)。

[0195] [参考例1]

[0196] 对于人肝细胞癌来源的2种细胞株(Hep3B和HepG2),利用移植瘤治疗模型比较了对于仑伐替尼甲磺酸盐(市售品;以下在本实施例中简称为“仑伐替尼”)的敏感性。

[0197] Hep3B移植瘤模型中,将细胞移植到NOD/SCID小鼠皮下,在平均的肿瘤体积超过100mm³的时间点(第14天),以一组8只进行分组,从该日起开始给药。对于给药,以小鼠每单位体重为10μL/g使用胃管进行经口给药,以每周5次(给药5天、停药2天)的频率(共计12次;第14、15、16、17、18、21、22、23、24、25、28、29天)实施至试验最终日。关于移植后第29天(第29天;试验最终日)的肿瘤体积(平均值±标准偏差),介质(注射用水)给药组为 $1050.3 \pm 553.8 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(3mg/kg)给药组为 $400.9 \pm 160.9 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(10mg/kg)给药组为 $200.2 \pm 133.3 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(30mg/kg)给药组为 $136.2 \pm 33.8 \text{mm}^3$ (N=8)。以介质组作为基准,仑伐替尼给药组(3、10、30mg/kg给药组)第29天的肿瘤体积的比率(T/C)依次为38.2% (P<0.05)、19.1% (P<0.05)、13.0% (P<0.05) (图3A)。

[0198] 另一方面,证实了HepG2移植瘤模型对于仑伐替尼的敏感性比Hep3B模型低。将细胞移植到NOD/SCID小鼠皮下,在平均的肿瘤体积超过100mm³的时间点(第10天),以一组8只进行分组,从该日起开始给药。对于给药,以小鼠每单位体重为10μL/g使用胃管进行经口给药,以每周5次(给药5天、停药2天)的频率(共计14次;第10、11、12、13、14、17、18、19、20、21、24、25、26、27天)实施至试验最终日的前一天。关于移植后第28天(第28天;试验最终日)的

肿瘤体积(平均值±标准偏差),介质(注射用水)给药组为 $1163.0 \pm 205.1 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(3mg/kg)给药组为 $892.5 \pm 220.7 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(10mg/kg)给药组为 $506.8 \pm 215.7 \text{mm}^3$ (N=8)、仑伐替尼(30mg/kg)给药组为 $380.0 \pm 146.8 \text{mm}^3$ (N=8)。以介质组作为基准,仑伐替尼给药组(3、10、30mg/kg给药组)第28天的肿瘤体积的比率(T/C)依次为76.7% (P<0.05)、43.6% (P<0.05)、32.7% (P<0.05) (图3B)。

[0199] 产业上的可利用性

[0200] 本发明的治疗药和治疗方法等在肝细胞癌的治疗方面与现有的多激酶抑制剂相比可以发挥强力且持久的抗肿瘤效果,例如,针对以往无法期待治疗效果的患者也可以发挥效果,从这方面考虑是极其有用的。

[0201] 序列号23:重组DNA

[0202] 序列号24:合成构建体(重组蛋白)

[0203] 序列号25:重组DNA

[0204] 序列号26:合成构建体(重组蛋白)

[0205] 序列号27:重组DNA

[0206] 序列号28:合成构建体(重组蛋白)

[0207] 序列号29:重组DNA

[0208] 序列号30:合成构建体(重组蛋白)

[0209] 序列号31:重组DNA

[0210] 序列号32:合成构建体(重组蛋白)

[0211] 序列号33:重组DNA

[0212] 序列号34:合成构建体(重组蛋白)

[0213] 序列号35:重组DNA

[0214] 序列号36:合成构建体(重组蛋白)

[0215] 序列号37:重组DNA

[0216] 序列号38:合成构建体(重组蛋白)

[0217] 序列号39:重组DNA

[0218] 序列号40:合成构建体(重组蛋白)

[0219] 序列号41:重组DNA

[0220] 序列号42:合成构建体(重组蛋白)

[0221] 序列号43:重组DNA

[0222] 序列号44:合成构建体(重组蛋白)

[0223] 序列号45:重组DNA

[0224] 序列号46:合成构建体(重组蛋白)

0-1	样式 PCT/RO/134 涉及经该保藏的微生物或其它生物材料的表示 (PCT 规则 13 的 2)	
0-1-1	通过右述制作。	JPO-PAS i390
0-2	国际申请号	
0-3	申请人或代理人的档案号	G2308W0
1	下述的表示与发明的详细说明中记载的微生物或其它生物材料相关。	
1-1	段号	0058
1-3	保藏的表示	
1-3-1	保藏单位名称	国家高级工业科学技术学院, 国际专利生物保藏中心 (IPOD, NITE)
1-3-2	保藏单位地址	(邮编 292-0818 日本国千叶县木更津市上总镰足 2-5-8 120 号室)
1-3-3	保藏日期	2007年 08月 21日 (21.08.2007)
1-3-4	保藏号	IPOD FERM BP-10899
1-5	用于进行该表示的指定国	所有指定国
2	下述的表示与发明的详细说明中记载的微生物或其它生物材料相关。	
2-1	段号	0058
2-3	保藏的表示	
2-3-1	保藏单位名称	国家高级工业科学技术学院, 国际专利生物保藏中心 (IPOD, NITE)
2-3-2	保藏单位地址	(邮编 292-0818 日本国千叶县木更津市上总镰足 2-5-8 120 号室)
2-3-3	保藏日期	2006年 10月 18日 (18.10.2006)
2-3-4	保藏号	IPOD FERM BP-10707
2-5	用于进行该表示的指定国	所有指定国
3	下述的表示与发明的详细说明中记载的微生物或其它生物材料相关。	
3-1	段号	0058
3-3	保藏的表示	
3-3-1	保藏单位名称	国家高级工业科学技术学院, 国际专利生物保藏中心 (IPOD, NITE)
3-3-2	保藏单位地址	(邮编 292-0818 日本国千叶县木更津市上总镰足 2-5-8 120 号室)
3-3-3	保藏日期	2007年 08月 21日 (21.08.2007)
3-3-4	保藏号	IPOD FERM BP-10900
3-5	用于进行该表示的指定国	所有指定国

[0225]

4	下述的表示与发明的详细说明中记载的微生物或其它生物材料相关。	
4-1	段号	0058
4-3	保藏的表示	
4-3-1	保藏单位名称	国家高级工业科学技术学院，国际专利生物保藏中心 (IPOD, NITE)
4-3-2	保藏单位地址	(邮编 292-0818 日本国千叶县木更津市上总镰足 2-5-8 120 号室)
4-3-3	保藏日期	2011年 02月 01日 (01.02.2011)
4-3-4	保藏号	IPOD FERM BP-11337
4-5	用于进行该表示的指定国	所有指定国

[0226]

由受理局填写

0-4	本页已经和国际申请一起受理 (是 / 否)	✓
0-4-1	授权官员	永井 恒男

由国际局填写

0-5	国际局受理本页的日期	
0-5-1	授权官员	

[0001] 序列表
 [0002] <110> 凯奥目生物科学株式会社 (Chiome Bioscience Inc.)
 [0003] <120> 癌症治疗用药物
 [0004] <130> G2308W0
 [0005] <150> JP 2019-070120
 [0006] <151> 2019-04-01
 [0007] <160> 46
 [0008] <170> PatentIn version 3.5
 [0009] <210> 1
 [0010] <211> 1532
 [0011] <212> DNA
 [0012] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [0013] <220>
 [0014] <221> CDS
 [0015] <222> (154) .. (1305)
 [0016] <400> 1
 [0017] gagagcgcag cgcgcagccc ggtgcagccc tggctttccc ctcgctgcgc gcccgcgccc 60
 [0018] ctttcgcgt ccgcaaccag aagcccagtg cggcgccagg agccggaccc gcgcccgcac 120
 [0019] cgctcccggg acccgacccc cggccgccc gag atg acc gcg acc gaa gcc ctc 174
 [0020] Met Thr Ala Thr Glu Ala Leu
 [0021] 1 5
 [0022] ctg cgc gtc ctc ttg ctc ctg ctg gct ttc ggc cac agc acc tat ggg 222
 [0023] Leu Arg Val Leu Leu Leu Leu Leu Ala Phe Gly His Ser Thr Tyr Gly
 [0024] 10 15 20
 [0025] gct gaa tgc ttc ccg gcc tgc aac ccc caa aat gga ttc tgc gag gat 270
 [0026] Ala Glu Cys Phe Pro Ala Cys Asn Pro Gln Asn Gly Phe Cys Glu Asp
 [0027] 25 30 35
 [0028] gac aat gtt tgc agg tgc cag cct ggc tgg cag ggt ccc ctt tgt gac 318
 [0029] Asp Asn Val Cys Arg Cys Gln Pro Gly Trp Gln Gly Pro Leu Cys Asp
 [0030] 40 45 50 55
 [0031] cag tgc gtg acc tct ccc ggc tgc ctt cac gga ctc tgt gga gaa ccc 366
 [0032] Gln Cys Val Thr Ser Pro Gly Cys Leu His Gly Leu Cys Gly Glu Pro
 [0033] 60 65 70
 [0034] ggg cag tgc att tgc acc gac ggc tgg gac ggg gag ctc tgt gat aga 414
 [0035] Gly Gln Cys Ile Cys Thr Asp Gly Trp Asp Gly Glu Leu Cys Asp Arg
 [0036] 75 80 85
 [0037] gat gtt cgg gcc tgc tcc tcg gcc ccc tgt gcc aac aac ggg acc tgc 462
 [0038] Asp Val Arg Ala Cys Ser Ser Ala Pro Cys Ala Asn Asn Gly Thr Cys
 [0039] 90 95 100
 [0040] gtg agc ctg gac gat ggc ctc tat gaa tgc tcc tgt gcc ccc ggg tac 510
 [0041] Val Ser Leu Asp Asp Gly Leu Tyr Glu Cys Ser Cys Ala Pro Gly Tyr

[0042]	105	110	115	
[0043]	tcg gga aag gac tgc cag aaa aag gac ggg ccc tgt gtg atc aac ggc	558		
[0044]	Ser Gly Lys Asp Cys Gln Lys Lys Asp Gly Pro Cys Val Ile Asn Gly			
[0045]	120	125	130	135
[0046]	tcc ccc tgc cag cac gga ggc acc tgc gtg gat gat gag ggc cgg gcc	606		
[0047]	Ser Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Val Asp Asp Glu Gly Arg Ala			
[0048]		140	145	150
[0049]	tcc cat gcc tcc tgc ctg tgc ccc cct ggc ttc tca ggc aat ttc tgc	654		
[0050]	Ser His Ala Ser Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Asn Phe Cys			
[0051]		155	160	165
[0052]	gag atc gtg gcc aac agc tgc acc ccc aac cca tgc gag aac gac ggc	702		
[0053]	Glu Ile Val Ala Asn Ser Cys Thr Pro Asn Pro Cys Glu Asn Asp Gly			
[0054]		170	175	180
[0055]	gtc tgc act gac att ggg ggc gac ttc cgc tgc cgg tgc cca gcc ggc	750		
[0056]	Val Cys Thr Asp Ile Gly Gly Asp Phe Arg Cys Arg Cys Pro Ala Gly			
[0057]		185	190	195
[0058]	ttc atc gac aag acc tgc agc cgc ccg gtg acc aac tgc gcc agc agc	798		
[0059]	Phe Ile Asp Lys Thr Cys Ser Arg Pro Val Thr Asn Cys Ala Ser Ser			
[0060]	200	205	210	215
[0061]	ccg tgc cag aac ggg ggc acc tgc ctg cag cac acc cag gtg agc tac	846		
[0062]	Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Leu Gln His Thr Gln Val Ser Tyr			
[0063]		220	225	230
[0064]	gag tgt ctg tgc aag ccc gag ttc aca ggt ctc acc tgt gtc aag aag	894		
[0065]	Glu Cys Leu Cys Lys Pro Glu Phe Thr Gly Leu Thr Cys Val Lys Lys			
[0066]		235	240	245
[0067]	cgc gcg ctg agc ccc cag cag gtc acc cgt ctg ccc agc ggc tat ggg	942		
[0068]	Arg Ala Leu Ser Pro Gln Gln Val Thr Arg Leu Pro Ser Gly Tyr Gly			
[0069]		250	255	260
[0070]	ctg gcc tac cgc ctg acc cct ggg gtg cac gag ctg ccg gtg cag cag	990		
[0071]	Leu Ala Tyr Arg Leu Thr Pro Gly Val His Glu Leu Pro Val Gln Gln			
[0072]		265	270	275
[0073]	ccg gag cac cgc atc ctg aag gtg tcc atg aaa gag ctc aac aag aaa	1038		
[0074]	Pro Glu His Arg Ile Leu Lys Val Ser Met Lys Glu Leu Asn Lys Lys			
[0075]	280	285	290	295
[0076]	acc cct ctc ctc acc gag ggc cag gcc atc tgc ttc acc atc ctg ggc	1086		
[0077]	Thr Pro Leu Leu Thr Glu Gly Gln Ala Ile Cys Phe Thr Ile Leu Gly			
[0078]		300	305	310
[0079]	gtg ctc acc agc ctg gtg gtg ctg ggc act gtg ggt atc gtc ttc ctc	1134		
[0080]	Val Leu Thr Ser Leu Val Val Leu Gly Thr Val Gly Ile Val Phe Leu			
[0081]		315	320	325
[0082]	aac aag tgc gag acc tgg gtg tcc aac ctg cgc tac aac cac atg ctg	1182		
[0083]	Asn Lys Cys Glu Thr Trp Val Ser Asn Leu Arg Tyr Asn His Met Leu			

[0084] 330 335 340
 [0085] cgg aag aag aag aac ctg ctg ctt cag tac aac agc ggg gag gac ctg 1230
 [0086] Arg Lys Lys Lys Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Asn Ser Gly Glu Asp Leu
 [0087] 345 350 355
 [0088] gcc gtc aac atc atc ttc ccc gag aag atc gac atg acc acc ttc agc 1278
 [0089] Ala Val Asn Ile Ile Phe Pro Glu Lys Ile Asp Met Thr Thr Phe Ser
 [0090] 360 365 370 375
 [0091] aag gag gcc ggc gac gag gag atc taa gcagcgttcc cacagccccc 1325
 [0092] Lys Glu Ala Gly Asp Glu Glu Ile
 [0093] 380
 [0094] tctagattct tggagtccg cagagcttac tatacgcggt ctgtcctaatt ctttgtggtg 1385
 [0095] ttcgctatct cttgtgtcaa atctggtgaa cgctacgctt acatatattg tctttgtgct 1445
 [0096] gctgtgtgac aaacgcaatg caaaaacaat cctctttctc tctcttaatg catgatacag 1505
 [0097] aataataata agaatttcat ctttaaa 1532
 [0098] <210> 2
 [0099] <211> 383
 [0100] <212> PRT
 [0101] <213> 智人(Homo sapiens)
 [0102] <400> 2
 [0103] Met Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Arg Val Leu Leu Leu Leu Leu Ala
 [0104] 1 5 10 15
 [0105] Phe Gly His Ser Thr Tyr Gly Ala Glu Cys Phe Pro Ala Cys Asn Pro
 [0106] 20 25 30
 [0107] Gln Asn Gly Phe Cys Glu Asp Asp Asn Val Cys Arg Cys Gln Pro Gly
 [0108] 35 40 45
 [0109] Trp Gln Gly Pro Leu Cys Asp Gln Cys Val Thr Ser Pro Gly Cys Leu
 [0110] 50 55 60
 [0111] His Gly Leu Cys Gly Glu Pro Gly Gln Cys Ile Cys Thr Asp Gly Trp
 [0112] 65 70 75 80
 [0113] Asp Gly Glu Leu Cys Asp Arg Asp Val Arg Ala Cys Ser Ser Ala Pro
 [0114] 85 90 95
 [0115] Cys Ala Asn Asn Gly Thr Cys Val Ser Leu Asp Asp Gly Leu Tyr Glu
 [0116] 100 105 110
 [0117] Cys Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Ser Gly Lys Asp Cys Gln Lys Lys Asp
 [0118] 115 120 125
 [0119] Gly Pro Cys Val Ile Asn Gly Ser Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys
 [0120] 130 135 140
 [0121] Val Asp Asp Glu Gly Arg Ala Ser His Ala Ser Cys Leu Cys Pro Pro
 [0122] 145 150 155 160
 [0123] Gly Phe Ser Gly Asn Phe Cys Glu Ile Val Ala Asn Ser Cys Thr Pro
 [0124] 165 170 175
 [0125] Asn Pro Cys Glu Asn Asp Gly Val Cys Thr Asp Ile Gly Gly Asp Phe

[0126]	180	185	190
[0127]	Arg Cys Arg Cys Pro Ala Gly Phe Ile Asp Lys Thr Cys Ser Arg Pro		
[0128]	195	200	205
[0129]	Val Thr Asn Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Leu		
[0130]	210	215	220
[0131]	Gln His Thr Gln Val Ser Tyr Glu Cys Leu Cys Lys Pro Glu Phe Thr		
[0132]	225	230	235
[0133]	Gly Leu Thr Cys Val Lys Lys Arg Ala Leu Ser Pro Gln Gln Val Thr		
[0134]	245	250	255
[0135]	Arg Leu Pro Ser Gly Tyr Gly Leu Ala Tyr Arg Leu Thr Pro Gly Val		
[0136]	260	265	270
[0137]	His Glu Leu Pro Val Gln Gln Pro Glu His Arg Ile Leu Lys Val Ser		
[0138]	275	280	285
[0139]	Met Lys Glu Leu Asn Lys Lys Thr Pro Leu Leu Thr Glu Gly Gln Ala		
[0140]	290	295	300
[0141]	Ile Cys Phe Thr Ile Leu Gly Val Leu Thr Ser Leu Val Val Leu Gly		
[0142]	305	310	315
[0143]	Thr Val Gly Ile Val Phe Leu Asn Lys Cys Glu Thr Trp Val Ser Asn		
[0144]	325	330	335
[0145]	Leu Arg Tyr Asn His Met Leu Arg Lys Lys Lys Asn Leu Leu Leu Gln		
[0146]	340	345	350
[0147]	Tyr Asn Ser Gly Glu Asp Leu Ala Val Asn Ile Ile Phe Pro Glu Lys		
[0148]	355	360	365
[0149]	Ile Asp Met Thr Thr Phe Ser Lys Glu Ala Gly Asp Glu Glu Ile		
[0150]	370	375	380
[0151]	<210> 3		
[0152]	<211> 5		
[0153]	<212> PRT		
[0154]	<213> 小鼠 (Mus musculus)		
[0155]	<400> 3		
[0156]	Asp Thr Tyr Ile His		
[0157]	1	5	
[0158]	<210> 4		
[0159]	<211> 17		
[0160]	<212> PRT		
[0161]	<213> 小鼠 (Mus musculus)		
[0162]	<400> 4		
[0163]	Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln		
[0164]	1	5	10
[0165]	Gly		15
[0166]	<210> 5		
[0167]	<211> 8		

[0168] <212> PRT
 [0169] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0170] <400> 5
 [0171] Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr
 [0172] 1 5
 [0173] <210> 6
 [0174] <211> 16
 [0175] <212> PRT
 [0176] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0177] <400> 6
 [0178] Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
 [0179] 1 5 10 15
 [0180] <210> 7
 [0181] <211> 7
 [0182] <212> PRT
 [0183] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0184] <400> 7
 [0185] Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
 [0186] 1 5
 [0187] <210> 8
 [0188] <211> 9
 [0189] <212> PRT
 [0190] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0191] <400> 8
 [0192] Met Gln His Val Glu Tyr Pro Phe Thr
 [0193] 1 5
 [0194] <210> 9
 [0195] <211> 5
 [0196] <212> PRT
 [0197] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0198] <400> 9
 [0199] Asp Tyr Ala Met His
 [0200] 1 5
 [0201] <210> 10
 [0202] <211> 17
 [0203] <212> PRT
 [0204] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0205] <400> 10
 [0206] Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 [0207] 1 5 10 15
 [0208] Gly
 [0209] <210> 11

[0210] <211> 12
 [0211] <212> PRT
 [0212] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0213] <400> 11
 [0214] Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 [0215] 1 5 10
 [0216] <210> 12
 [0217] <211> 17
 [0218] <212> PRT
 [0219] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0220] <400> 12
 [0221] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 [0222] 1 5 10 15
 [0223] Ala
 [0224] <210> 13
 [0225] <211> 7
 [0226] <212> PRT
 [0227] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0228] <400> 13
 [0229] Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 [0230] 1 5
 [0231] <210> 14
 [0232] <211> 9
 [0233] <212> PRT
 [0234] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0235] <400> 14
 [0236] Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
 [0237] 1 5
 [0238] <210> 15
 [0239] <211> 354
 [0240] <212> DNA
 [0241] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0242] <220>
 [0243] <221> CDS
 [0244] <222> (1) .. (354)
 [0245] <400> 15
 [0246] gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gag ctt gtg aag cca ggg gcc 48
 [0247] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [0248] 1 5 10 15
 [0249] tca gtc aag ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aga gac acc 96
 [0250] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
 [0251] 20 25 30

[0252] tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gag cag ggc ctg gag tgg att 144
 [0253] Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0254] 35 40 45
 [0255] gga agg att gat cct ccg aat ggt aat ctt aaa tat gac ccg aag ttc 192
 [0256] Gly Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 [0257] 50 55 60
 [0258] cag ggc aag gcc act ata aca gca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac 240
 [0259] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 [0260] 65 70 75 80
 [0261] ctg cag ttc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt 288
 [0262] Leu Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0263] 85 90 95
 [0264] gca agg tct gat ggt tac tcc ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
 [0265] Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0266] 100 105 110
 [0267] gtc act gtc tct gca gcc 354
 [0268] Val Thr Val Ser Ala Ala
 [0269] 115
 [0270] <210> 16
 [0271] <211> 118
 [0272] <212> PRT
 [0273] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0274] <400> 16
 [0275] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [0276] 1 5 10 15
 [0277] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
 [0278] 20 25 30
 [0279] Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0280] 35 40 45
 [0281] Gly Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 [0282] 50 55 60
 [0283] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 [0284] 65 70 75 80
 [0285] Leu Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0286] 85 90 95
 [0287] Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0288] 100 105 110
 [0289] Val Thr Val Ser Ala Ala
 [0290] 115
 [0291] <210> 17
 [0292] <211> 336
 [0293] <212> DNA

[0294] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0295] <220>
 [0296] <221> CDS
 [0297] <222> (1) .. (336)
 [0298] <400> 17
 [0299] gat att gtg atg act cag gct gca ccc tct gta cct gtc act cct gga 48
 [0300] Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly
 [0301] 1 5 10 15
 [0302] gag tca gta tcc atc tcc tgc agg tct agt aag agt ctc ctg cat agt 96
 [0303] Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 [0304] 20 25 30
 [0305] aat ggc aac act tac ttg tat tgg ttc ctg cag agg cca ggc cag tct 144
 [0306] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 [0307] 35 40 45
 [0308] cct cag ctc ctg ata tat cgg atg tcc aac ctt gcc tca gga gtc cca 192
 [0309] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 [0310] 50 55 60
 [0311] gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga act gct ttc aca ctg aga atc 240
 [0312] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
 [0313] 65 70 75 80
 [0314] agt aga gtg gag gct gag gat gtg ggt gtt tat tac tgt atg caa cat 288
 [0315] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 [0316] 85 90 95
 [0317] gta gaa tat cca ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa 336
 [0318] Val Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0319] 100 105 110
 [0320] <210> 18
 [0321] <211> 112
 [0322] <212> PRT
 [0323] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0324] <400> 18
 [0325] Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly
 [0326] 1 5 10 15
 [0327] Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 [0328] 20 25 30
 [0329] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 [0330] 35 40 45
 [0331] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 [0332] 50 55 60
 [0333] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
 [0334] 65 70 75 80
 [0335] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

[0336] 85 90 95
 [0337] Val Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0338] 100 105 110
 [0339] <210> 19
 [0340] <211> 363
 [0341] <212> DNA
 [0342] <213> 小鼠(Mus musculus)
 [0343] <220>
 [0344] <221> CDS
 [0345] <222> (1) .. (363)
 [0346] <400> 19
 [0347] cag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag ctg gtg agg cct ggg gtc 48
 [0348] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
 [0349] 1 5 10 15
 [0350] tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0351] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0352] 20 25 30
 [0353] gct atg cac tgg gtg aag cag agt cat gca aag agt cta gag tgg att 144
 [0354] Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 [0355] 35 40 45
 [0356] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0357] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0358] 50 55 60
 [0359] aag ggc aag gcc aca atg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat 240
 [0360] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [0361] 65 70 75 80
 [0362] atg gaa ctt gcc aga ttg aca tct gag gat tct gcc atc tat tac tgt 288
 [0363] Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 [0364] 85 90 95
 [0365] gca aga gga gga tta cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0366] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0367] 100 105 110
 [0368] caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
 [0369] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 [0370] 115 120
 [0371] <210> 20
 [0372] <211> 121
 [0373] <212> PRT
 [0374] <213> 小鼠(Mus musculus)
 [0375] <400> 20
 [0376] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
 [0377] 1 5 10 15

[0378] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0379] 20 25 30
 [0380] Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 [0381] 35 40 45
 [0382] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0383] 50 55 60
 [0384] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [0385] 65 70 75 80
 [0386] Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 [0387] 85 90 95
 [0388] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0389] 100 105 110
 [0390] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 [0391] 115 120
 [0392] <210> 21
 [0393] <211> 339
 [0394] <212> DNA
 [0395] <213> 小鼠 (Mus musculus)
 [0396] <220>
 [0397] <221> CDS
 [0398] <222> (1) .. (339)
 [0399] <400> 21
 [0400] gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga 48
 [0401] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
 [0402] 1 5 10 15
 [0403] cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt 96
 [0404] Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [0405] 20 25 30
 [0406] agc aat caa aag aac tat ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca gga cag 144
 [0407] Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [0408] 35 40 45
 [0409] tct cct aaa ctt ctg gta tac ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
 [0410] Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [0411] 50 55 60
 [0412] cct gat cgc ttc ata ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc 240
 [0413] Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [0414] 65 70 75 80
 [0415] atc agc agt gtg cag gct gaa gac ctg gca gat tac ttc tgt cag caa 288
 [0416] Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln
 [0417] 85 90 95
 [0418] cat tat agc act cct ccc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg 336
 [0419] His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

[0420]		100	105	110
[0421]	aaa	339		
[0422]	Lys			
[0423]	<210>	22		
[0424]	<211>	113		
[0425]	<212>	PRT		
[0426]	<213>	小鼠 (Mus musculus)		
[0427]	<400>	22		
[0428]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly			
[0429]	1	5	10	15
[0430]	Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
[0431]		20	25	30
[0432]	Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[0433]		35	40	45
[0434]	Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[0435]		50	55	60
[0436]	Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[0437]		65	70	75
[0438]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln			
[0439]		85	90	95
[0440]	His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu			
[0441]		100	105	110
[0442]	Lys			
[0443]	<210>	23		
[0444]	<211>	351		
[0445]	<212>	DNA		
[0446]	<213>	人工序列 (Artificial)		
[0447]	<220>			
[0448]	<223>	重组 DNA		
[0449]	<220>			
[0450]	<221>	CDS		
[0451]	<222>	(1) .. (351)		
[0452]	<400>	23		
[0453]	cag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gca gag gtg aag aag cca ggg tcc			48
[0454]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[0455]	1	5	10	15
[0456]	tca gtc aag gtc tcc tgc aag gct tct ggc ttc aac att aga gac acc			96
[0457]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr			
[0458]		20	25	30
[0459]	tat ata cac tgg gtg cgg cag gcc cct gga cag ggc ctg gag tgg att			144
[0460]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0461]		35	40	45

[0462] gga agg att gat cct ccg aat ggt aat ctt aaa tat gac ccg aag ttc 192
 [0463] Gly Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 [0464] 50 55 60
 [0465] cag ggc aag gcc act ata aca gca gac aca tcc acg agc aca gcc tac 240
 [0466] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0467] 65 70 75 80
 [0468] atg gag ttc agc agc ctg aga tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt 288
 [0469] Met Glu Phe Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0470] 85 90 95
 [0471] gca agg tct gat ggt tac tcc ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
 [0472] Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0473] 100 105 110
 [0474] gtc act gtc tct tca 351
 [0475] Val Thr Val Ser Ser
 [0476] 115
 [0477] <210> 24
 [0478] <211> 117
 [0479] <212> PRT
 [0480] <213> 人工序列(Artificial)
 [0481] <220>
 [0482] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0483] <400> 24
 [0484] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0485] 1 5 10 15
 [0486] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
 [0487] 20 25 30
 [0488] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0489] 35 40 45
 [0490] Gly Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 [0491] 50 55 60
 [0492] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0493] 65 70 75 80
 [0494] Met Glu Phe Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0495] 85 90 95
 [0496] Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0497] 100 105 110
 [0498] Val Thr Val Ser Ser
 [0499] 115
 [0500] <210> 25
 [0501] <211> 351
 [0502] <212> DNA
 [0503] <213> 人工序列(Artificial)

[0504] <220>
 [0505] <223> 重组 DNA
 [0506] <220>
 [0507] <221> CDS
 [0508] <222> (1)..(351)
 [0509] <400> 25
 [0510] cag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gca gag gtg aag aag cca ggg tcc 48
 [0511] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0512] 1 5 10 15
 [0513] tca gtc aag gtc tcc tgc aag gct tct ggc ttc aac att aga gac acc 96
 [0514] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
 [0515] 20 25 30
 [0516] tat ata cac tgg gtg cgg cag gcc cct gga cag ggc ctg gag tgg att 144
 [0517] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0518] 35 40 45
 [0519] gga agg att gat cct ccg aat ggt aat ctt aaa tat gac ccg aag ttc 192
 [0520] Gly Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 [0521] 50 55 60
 [0522] cag ggc aag gcc act ata aca gca gac aca tcc acg agc aca gcc tac 240
 [0523] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0524] 65 70 75 80
 [0525] atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt 288
 [0526] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0527] 85 90 95
 [0528] gca agg tct gat ggt tac tcc ttt gct tac tgg ggc caa gga act ctg 336
 [0529] Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0530] 100 105 110
 [0531] gtc act gtc tct tca 351
 [0532] Val Thr Val Ser Ser
 [0533] 115
 [0534] <210> 26
 [0535] <211> 117
 [0536] <212> PRT
 [0537] <213> 人工序列(Artificial)
 [0538] <220>
 [0539] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0540] <400> 26
 [0541] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0542] 1 5 10 15
 [0543] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
 [0544] 20 25 30
 [0545] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[0546] 35 40 45
 [0547] Gly Arg Ile Asp Pro Pro Asn Gly Asn Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 [0548] 50 55 60
 [0549] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0550] 65 70 75 80
 [0551] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0552] 85 90 95
 [0553] Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0554] 100 105 110
 [0555] Val Thr Val Ser Ser
 [0556] 115
 [0557] <210> 27
 [0558] <211> 336
 [0559] <212> DNA
 [0560] <213> 人工序列(Artificial)
 [0561] <220>
 [0562] <223> 重组 DNA
 [0563] <220>
 [0564] <221> CDS
 [0565] <222> (1) .. (336)
 [0566] <400> 27
 [0567] gat att gtg atg act cag tct cca ctc tct ctg cct gtc act cct gga 48
 [0568] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [0569] 1 5 10 15
 [0570] gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agc aag agt ctc ctg cat agt 96
 [0571] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 [0572] 20 25 30
 [0573] aat ggc aac act tac ttg tat tgg ttc ctg cag aag cca ggc cag tct 144
 [0574] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [0575] 35 40 45
 [0576] cct cag ctc ctg ata tat cgg atg tcc aac ctt gcc tca gga gtc cca 192
 [0577] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 [0578] 50 55 60
 [0579] gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga act gct ttc aca ctg aaa atc 240
 [0580] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
 [0581] 65 70 75 80
 [0582] agt aga gtg gag gct gag gat gtg ggt gtt tat tac tgt atg caa cat 288
 [0583] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 [0584] 85 90 95
 [0585] gta gaa tat cca ttc acg ttc ggc caa ggg aca aag gtg gaa atc aaa 336
 [0586] Val Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0587] 100 105 110

[0588] <210> 28
 [0589] <211> 112
 [0590] <212> PRT
 [0591] <213> 人工序列(Artificial)
 [0592] <220>
 [0593] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0594] <400> 28
 [0595] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [0596] 1 5 10 15
 [0597] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 [0598] 20 25 30
 [0599] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [0600] 35 40 45
 [0601] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 [0602] 50 55 60
 [0603] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
 [0604] 65 70 75 80
 [0605] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 [0606] 85 90 95
 [0607] Val Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0608] 100 105 110
 [0609] <210> 29
 [0610] <211> 363
 [0611] <212> DNA
 [0612] <213> 人工序列(Artificial)
 [0613] <220>
 [0614] <223> 重组 DNA
 [0615] <220>
 [0616] <221> CDS
 [0617] <222> (1) .. (363)
 [0618] <400> 29
 [0619] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [0620] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0621] 1 5 10 15
 [0622] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag gct tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0623] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0624] 20 25 30
 [0625] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0626] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0627] 35 40 45
 [0628] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0629] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

[0630] 50 55 60
 [0631] aag ggc aag gcc aca atg act gtc gac aca tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0632] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0633] 65 70 75 80
 [0634] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0635] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0636] 85 90 95
 [0637] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0638] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0639] 100 105 110
 [0640] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [0641] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0642] 115 120
 [0643] <210> 30
 [0644] <211> 121
 [0645] <212> PRT
 [0646] <213> 人工序列(Artificial)
 [0647] <220>
 [0648] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0649] <400> 30
 [0650] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0651] 1 5 10 15
 [0652] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0653] 20 25 30
 [0654] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0655] 35 40 45
 [0656] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0657] 50 55 60
 [0658] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0659] 65 70 75 80
 [0660] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0661] 85 90 95
 [0662] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0663] 100 105 110
 [0664] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0665] 115 120
 [0666] <210> 31
 [0667] <211> 363
 [0668] <212> DNA
 [0669] <213> 人工序列(Artificial)
 [0670] <220>
 [0671] <223> 重组 DNA

[0672] <220>
 [0673] <221> CDS
 [0674] <222> (1) .. (363)
 [0675] <400> 31
 [0676] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [0677] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0678] 1 5 10 15
 [0679] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0680] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0681] 20 25 30
 [0682] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0683] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0684] 35 40 45
 [0685] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0686] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0687] 50 55 60
 [0688] aag ggc aag gcc aca atg act gtc gac aca tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0689] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0690] 65 70 75 80
 [0691] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0692] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0693] 85 90 95
 [0694] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0695] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0696] 100 105 110
 [0697] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [0698] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0699] 115 120
 [0700] <210> 32
 [0701] <211> 121
 [0702] <212> PRT
 [0703] <213> 人工序列(Artificial)
 [0704] <220>
 [0705] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0706] <400> 32
 [0707] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0708] 1 5 10 15
 [0709] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0710] 20 25 30
 [0711] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0712] 35 40 45
 [0713] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

[0714] 50 55 60
 [0715] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0716] 65 70 75 80
 [0717] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0718] 85 90 95
 [0719] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0720] 100 105 110
 [0721] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0722] 115 120
 [0723] <210> 33
 [0724] <211> 363
 [0725] <212> DNA
 [0726] <213> 人工序列(Artificial)
 [0727] <220>
 [0728] <223> 重组 DNA
 [0729] <220>
 [0730] <221> CDS
 [0731] <222> (1) .. (363)
 [0732] <400> 33
 [0733] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [0734] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0735] 1 5 10 15
 [0736] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag gct tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0737] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0738] 20 25 30
 [0739] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0740] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0741] 35 40 45
 [0742] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0743] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0744] 50 55 60
 [0745] aag ggc aag gcc aca atg act gtc gac aaa tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0746] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0747] 65 70 75 80
 [0748] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0749] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0750] 85 90 95
 [0751] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0752] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0753] 100 105 110
 [0754] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [0755] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

[0756] 115 120
 [0757] <210> 34
 [0758] <211> 121
 [0759] <212> PRT
 [0760] <213> 人工序列(Artificial)
 [0761] <220>
 [0762] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0763] <400> 34
 [0764] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0765] 1 5 10 15
 [0766] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0767] 20 25 30
 [0768] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0769] 35 40 45
 [0770] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0771] 50 55 60
 [0772] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0773] 65 70 75 80
 [0774] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0775] 85 90 95
 [0776] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0777] 100 105 110
 [0778] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0779] 115 120
 [0780] <210> 35
 [0781] <211> 363
 [0782] <212> DNA
 [0783] <213> 人工序列(Artificial)
 [0784] <220>
 [0785] <223> 重组 DNA
 [0786] <220>
 [0787] <221> CDS
 [0788] <222> (1) .. (363)
 [0789] <400> 35
 [0790] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [0791] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0792] 1 5 10 15
 [0793] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0794] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0795] 20 25 30
 [0796] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0797] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[0798] 35 40 45
 [0799] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0800] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0801] 50 55 60
 [0802] aag ggc aag gcc aca atg act gtc gac aaa tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0803] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0804] 65 70 75 80
 [0805] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0806] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0807] 85 90 95
 [0808] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0809] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0810] 100 105 110
 [0811] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [0812] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0813] 115 120
 [0814] <210> 36
 [0815] <211> 121
 [0816] <212> PRT
 [0817] <213> 人工序列(Artificial)
 [0818] <220>
 [0819] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0820] <400> 36
 [0821] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0822] 1 5 10 15
 [0823] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0824] 20 25 30
 [0825] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0826] 35 40 45
 [0827] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0828] 50 55 60
 [0829] Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0830] 65 70 75 80
 [0831] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0832] 85 90 95
 [0833] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0834] 100 105 110
 [0835] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0836] 115 120
 [0837] <210> 37
 [0838] <211> 363
 [0839] <212> DNA

[0840] <213> 人工序列(Artificial)
 [0841] <220>
 [0842] <223> 重组 DNA
 [0843] <220>
 [0844] <221> CDS
 [0845] <222> (1)..(363)
 [0846] <400> 37
 [0847] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [0848] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0849] 1 5 10 15
 [0850] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag gct tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0851] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0852] 20 25 30
 [0853] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0854] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0855] 35 40 45
 [0856] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0857] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0858] 50 55 60
 [0859] aag ggc cga gcc aca atg act gtc gac aca tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0860] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0861] 65 70 75 80
 [0862] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0863] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0864] 85 90 95
 [0865] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0866] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0867] 100 105 110
 [0868] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [0869] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0870] 115 120
 [0871] <210> 38
 [0872] <211> 121
 [0873] <212> PRT
 [0874] <213> 人工序列(Artificial)
 [0875] <220>
 [0876] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0877] <400> 38
 [0878] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0879] 1 5 10 15
 [0880] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0881] 20 25 30

[0882] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0883] 35 40 45
 [0884] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0885] 50 55 60
 [0886] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0887] 65 70 75 80
 [0888] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0889] 85 90 95
 [0890] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0891] 100 105 110
 [0892] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0893] 115 120
 [0894] <210> 39
 [0895] <211> 363
 [0896] <212> DNA
 [0897] <213> 人工序列(Artificial)
 [0898] <220>
 [0899] <223> 重组 DNA
 [0900] <220>
 [0901] <221> CDS
 [0902] <222> (1) .. (363)
 [0903] <400> 39
 [0904] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [0905] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0906] 1 5 10 15
 [0907] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [0908] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0909] 20 25 30
 [0910] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0911] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0912] 35 40 45
 [0913] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0914] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0915] 50 55 60
 [0916] aag ggc cga gcc aca atg act gtc gac aca tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0917] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0918] 65 70 75 80
 [0919] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0920] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0921] 85 90 95
 [0922] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0923] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

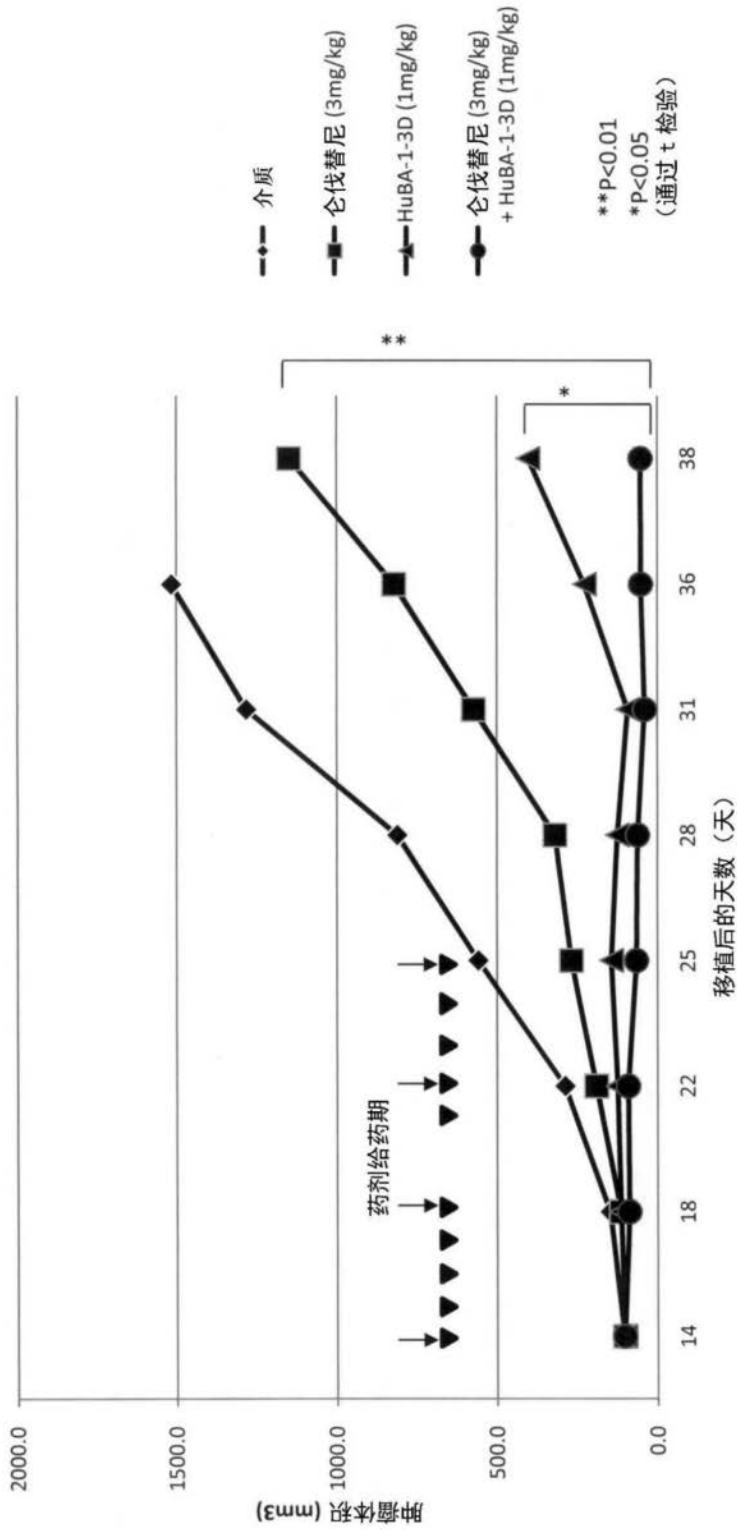
[0924]	100	105	110
[0925]	caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363		
[0926]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[0927]	115	120	
[0928]	<210> 40		
[0929]	<211> 121		
[0930]	<212> PRT		
[0931]	<213> 人工序列(Artificial)		
[0932]	<220>		
[0933]	<223> 合成构建体 (重组蛋白)		
[0934]	<400> 40		
[0935]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0936]	1	5	10 15
[0937]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[0938]	20	25	30
[0939]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0940]	35	40	45
[0941]	Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
[0942]	50	55	60
[0943]	Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0944]	65	70	75 80
[0945]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0946]	85	90	95
[0947]	Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
[0948]	100	105	110
[0949]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[0950]	115	120	
[0951]	<210> 41		
[0952]	<211> 363		
[0953]	<212> DNA		
[0954]	<213> 人工序列(Artificial)		
[0955]	<220>		
[0956]	<223> 重组 DNA		
[0957]	<220>		
[0958]	<221> CDS		
[0959]	<222> (1) .. (363)		
[0960]	<400> 41		
[0961]	caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48		
[0962]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0963]	1	5	10 15
[0964]	tca gtg aaa gtc tcc tgc aag gct tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96		
[0965]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		

[0966] 20 25 30
 [0967] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [0968] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0969] 35 40 45
 [0970] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [0971] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0972] 50 55 60
 [0973] aag ggc cga gcc aca atg act gtc gac aaa tcc acc agc aca gcc tat 240
 [0974] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0975] 65 70 75 80
 [0976] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [0977] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0978] 85 90 95
 [0979] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [0980] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [0981] 100 105 110
 [0982] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [0983] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0984] 115 120
 [0985] <210> 42
 [0986] <211> 121
 [0987] <212> PRT
 [0988] <213> 人工序列(Artificial)
 [0989] <220>
 [0990] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [0991] <400> 42
 [0992] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0993] 1 5 10 15
 [0994] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0995] 20 25 30
 [0996] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0997] 35 40 45
 [0998] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0999] 50 55 60
 [1000] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1001] 65 70 75 80
 [1002] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1003] 85 90 95
 [1004] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [1005] 100 105 110
 [1006] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [1007] 115 120

[1008] <210> 43
 [1009] <211> 363
 [1010] <212> DNA
 [1011] <213> 人工序列(Artificial)
 [1012] <220>
 [1013] <223> 重组 DNA
 [1014] <220>
 [1015] <221> CDS
 [1016] <222> (1) .. (363)
 [1017] <400> 43
 [1018] caa gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gaa gtg aag aag cct ggg gcc 48
 [1019] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1020] 1 5 10 15
 [1021] tca gtg aaa gtc tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96
 [1022] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [1023] 20 25 30
 [1024] gct atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctg gag tgg att 144
 [1025] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [1026] 35 40 45
 [1027] gga gtt att agt act tac tat ggt aat aca aac tac aac cag aag ttt 192
 [1028] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [1029] 50 55 60
 [1030] aag ggc cga gcc aca atg act gtc gac aaa tcc acc agc aca gcc tat 240
 [1031] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1032] 65 70 75 80
 [1033] atg gaa ctt agg agc ttg aga tct gac gat act gcc gtg tat tac tgt 288
 [1034] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1035] 85 90 95
 [1036] gca aga gga gga ttg cga gag tat tac tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 [1037] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [1038] 100 105 110
 [1039] caa gga acc atg gtc acc gtc tcc tca 363
 [1040] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [1041] 115 120
 [1042] <210> 44
 [1043] <211> 121
 [1044] <212> PRT
 [1045] <213> 人工序列(Artificial)
 [1046] <220>
 [1047] <223> 合成构建体 (重组蛋白)
 [1048] <400> 44
 [1049] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[1050] 1 5 10 15
 [1051] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [1052] 20 25 30
 [1053] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [1054] 35 40 45
 [1055] Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [1056] 50 55 60
 [1057] Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1058] 65 70 75 80
 [1059] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1060] 85 90 95
 [1061] Ala Arg Gly Gly Leu Arg Glu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [1062] 100 105 110
 [1063] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [1064] 115 120
 [1065] <210> 45
 [1066] <211> 339
 [1067] <212> DNA
 [1068] <213> 人工序列(Artificial)
 [1069] <220>
 [1070] <223> 重组 DNA
 [1071] <220>
 [1072] <221> CDS
 [1073] <222> (1) .. (339)
 [1074] <400> 45
 [1075] gac att gtc atg aca cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tca ctg gga 48
 [1076] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 [1077] 1 5 10 15
 [1078] gag agg gcc act atc aac tgc aag tcc agt cag agc ctt ctg aat agt 96
 [1079] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [1080] 20 25 30
 [1081] agc aat caa aag aac tat ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca gga cag 144
 [1082] Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [1083] 35 40 45
 [1084] cct cct aaa ctt ctg gtc tac ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
 [1085] Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [1086] 50 55 60
 [1087] cct gat cgc ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc 240
 [1088] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [1089] 65 70 75 80
 [1090] atc agc agt ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tac tac tgt cag caa 288
 [1091] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

[1092]		85		90		95	
[1093]	cat tat agc act cct ccc aca ttc ggt cag ggg acc aag ctg gag atc					336	
[1094]	His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile						
[1095]		100		105		110	
[1096]	aaa					339	
[1097]	Lys						
[1098]	<210>	46					
[1099]	<211>	113					
[1100]	<212>	PRT					
[1101]	<213>	人工序列(Artificial)					
[1102]	<220>						
[1103]	<223>	合成构建体 (重组蛋白)					
[1104]	<400>	46					
[1105]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly						
[1106]	1	5		10		15	
[1107]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser						
[1108]		20		25		30	
[1109]	Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln						
[1110]		35		40		45	
[1111]	Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val						
[1112]		50		55		60	
[1113]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr						
[1114]	65	70		75		80	
[1115]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln						
[1116]		85		90		95	
[1117]	His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile						
[1118]		100		105		110	
[1119]	Lys						



药剂给药形态和给药间隔

HuBA-1-3D：腹腔内给药（以每周 2 次的频率共计 4 次）

仑伐替尼：经口给药（以每周 5 次的频率共计 10 次）

图1A

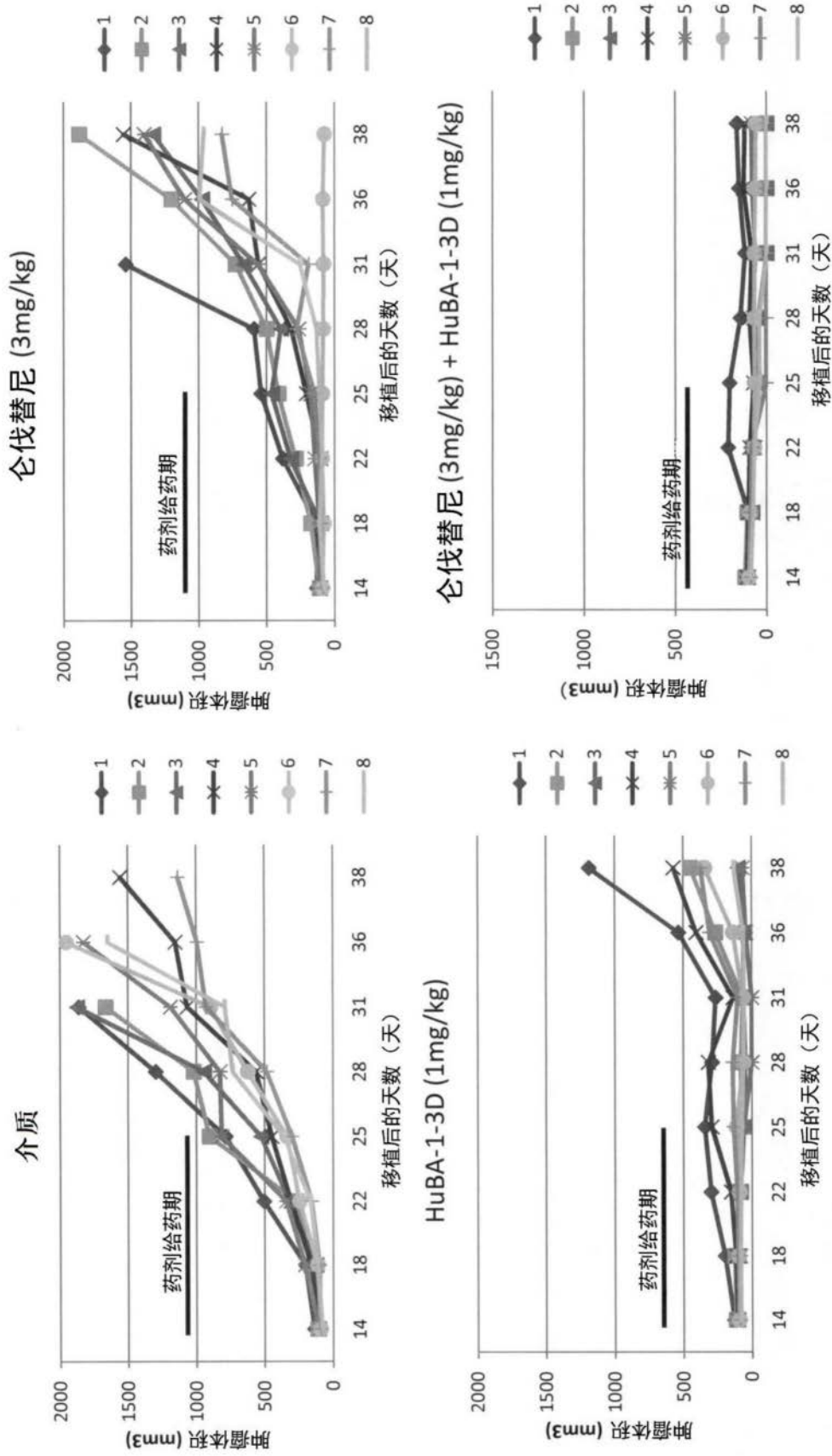


图1B

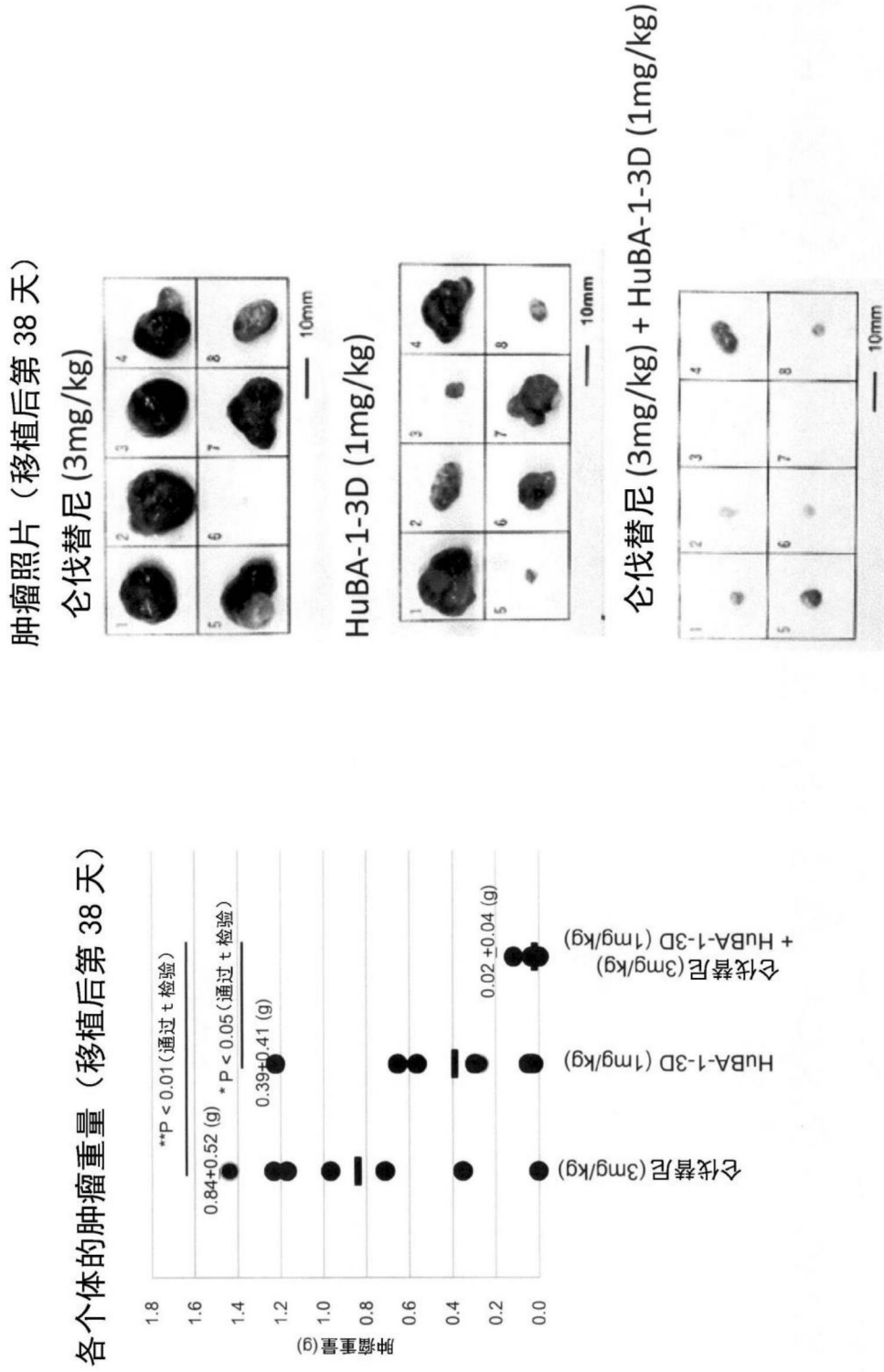


图1C

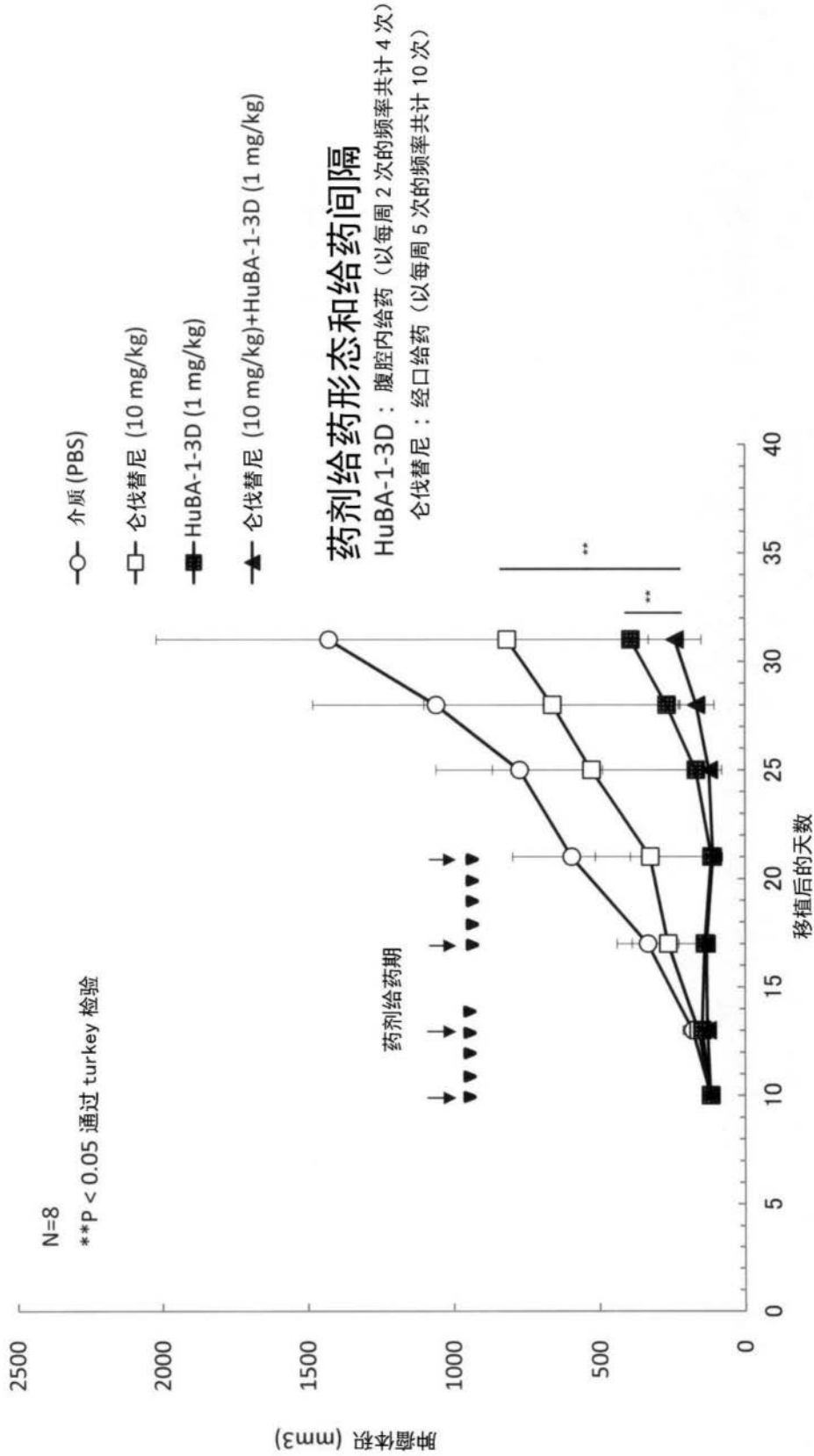


图2A

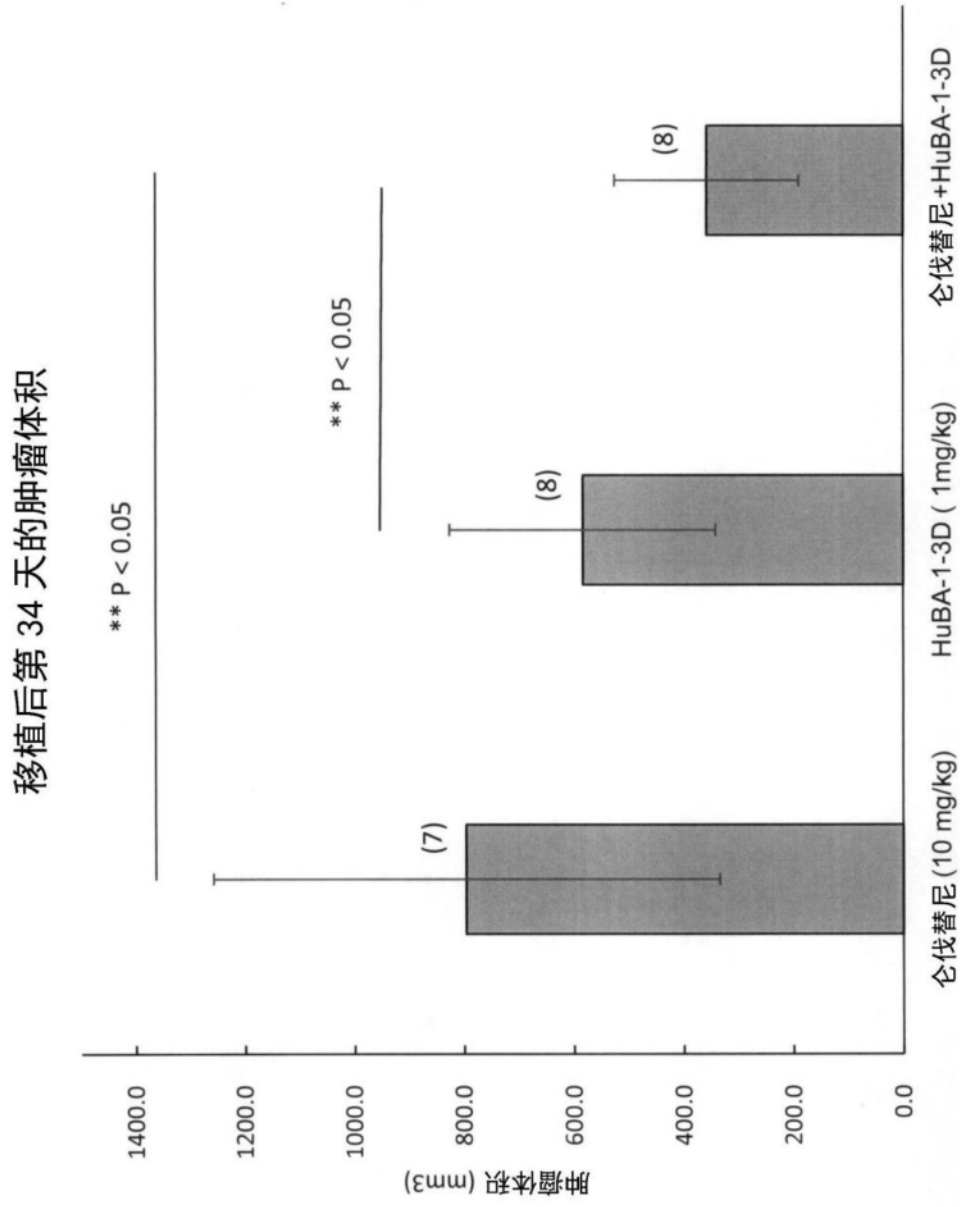


图2B

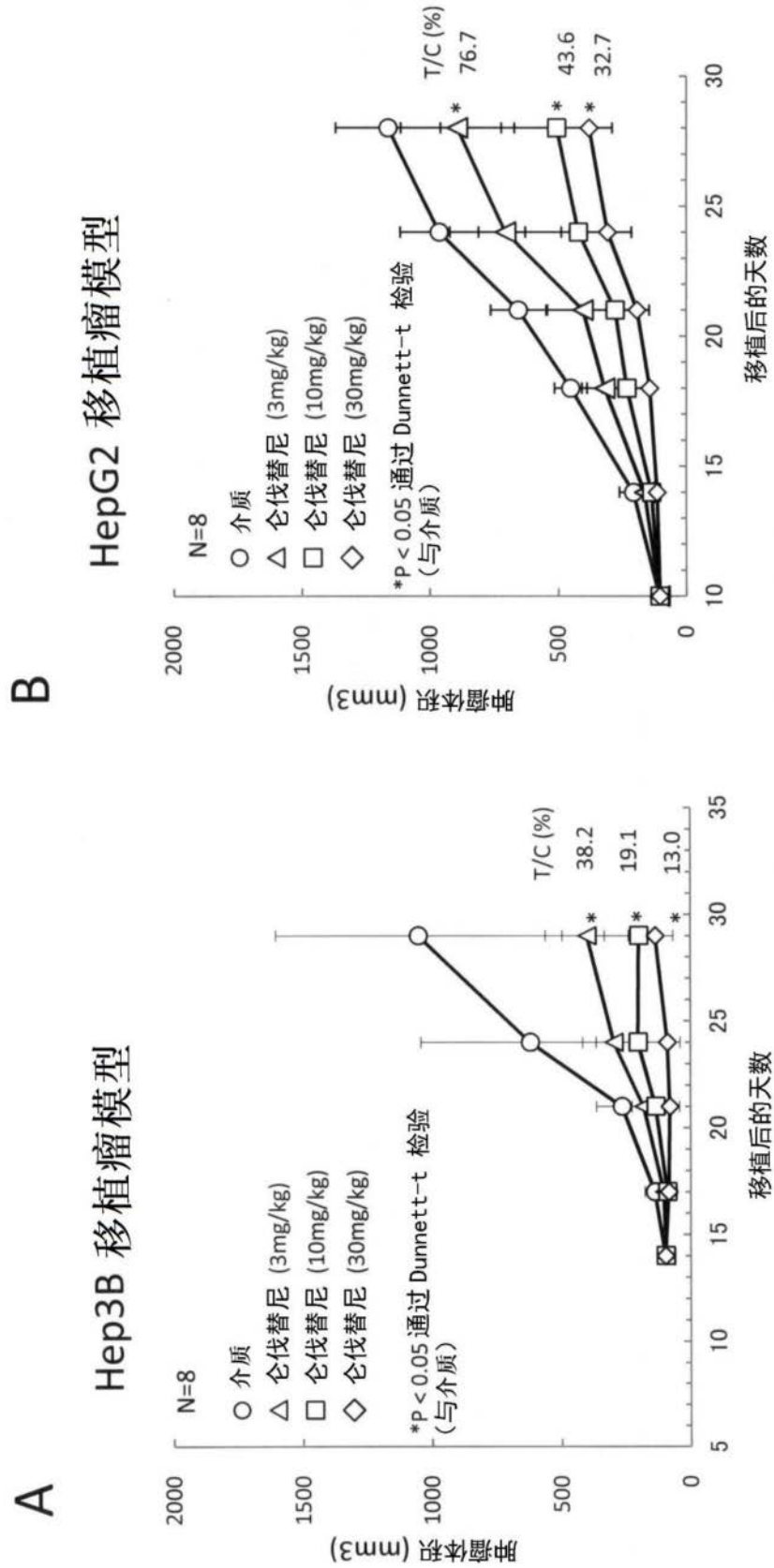


图3