I667254

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I667254 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107134018 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/745 (2006.01)* *C07K16/36 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61K39/00 (2006.01)*
A61P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/29 日本 2017-189647

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

(72)發明人：寺西佑理 TERANISHI, YURI (JP)；加藤一希 KATO, KAZUKI (JP)；古賀光 KOGA, HIKARU (JP)；井川智之 IGAWA, TOMOYUKI (JP)；山口一樹 YAMAGUCHI, KAZUKI (JP)；添田哲弘 SOEDA, TETSUHIRO (JP)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

WO 2012/067176A1 WO 2013/065708A1

審查人員：黃教威

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：28 共 466 頁

(54)名稱

具有第 VIII 凝血因子(FVIII)輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子及含有此分子作為有效成分之藥學製劑

(57)摘要

成功地找出 FIX 活性化抑制活性未上升，且 FVIII 輔因子機能替代活性上升的雙重特異性抗體。

指定代表圖：

符號簡單說明：

無。

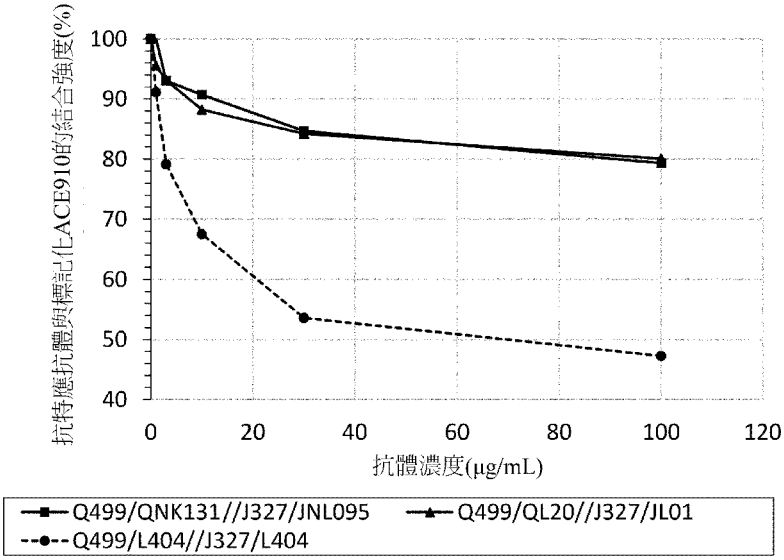

圖1

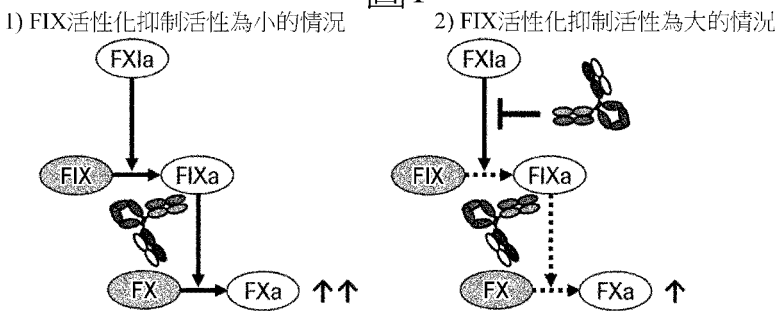

圖2

【發明說明書】

【中文發明名稱】　具有第VIII凝血因子(FVIII)輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子及含有此分子作為有效成分之藥學製劑

【技術領域】

【0001】 本發明是關於具有第VIII凝血因子(FVIII)輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子及其藥學製劑。此外，亦是關於重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子，重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子的製造方法，抗原結合分子的重鏈及輕鏈締合控制方法。

【先前技術】

【0002】 血友病A是由於先天性的第VIII凝血因子(FVIII)機能低下或欠缺的出血異常症狀。對於血友病A患者的出血，通常投予FVIII製劑(on-demand投予)。此外，近年來為了預防出血事件，會預防性地投予FVIII製劑(非專利文獻1，2)(預防投予)。FVIII製劑的血中半衰期約12～16小時左右。因此，為了能夠持續預防，需一周三次對患者投予FVIII製劑(非專利文獻3，4)。此外，在on-demand投予中，為了預防再出血，因應需求將FVIII製劑以一定的間隔追加投予。且，FVIII製劑的投予是於靜脈中實施。因此，強烈的需要與FVIII製劑相比，具有較少投予負擔的藥劑。

【0003】 有時血友病患者中會產生抗FVIII抗體(抑制劑)。抑制劑會抵消FVIII製劑的效果。對於產生抑制劑的患者(抑制劑患者)的出血，則投予繞徑(bypass)製劑。此等的作用機制對於FVIII的機能，亦即、催化經由活性化第IX凝血因子(FIXa)的第X凝血因子(FX)的活性化的機能為非依存的。所以，有繞徑製劑無法完全止血的案例。因此，強烈的需要不被抑制劑的存在左右，且代替FVIII

的機能的藥劑。

【0004】 作為解決這些問題的手段，有報告代替FVIII的機能的雙重特異性抗體及其的使用(專利文獻1、2、3及4)。抗FIXa及FX的雙重特異性抗體藉由將兩因子定位在附近而發揮FVIII輔因子機能代替的活性，能夠代替FVIII的機能(非專利文獻5)。有報告指出，該抗體的FVIII輔因子機能替代活性能夠藉由對FIXa及FX的親和性及配向性進行最佳化而提升(非專利文獻6)。此外，已知該抗體的FVIII輔因子機能替代活性受IgG的同型(isotype)、雙硫鍵模式(pattern)，絞鍊區的胺基酸序列、Fc區域的醣鏈的有無而影響(非專利文獻7)。該抗體的一種，具有高度FVIII輔因子機能替代活性的ACE910(Emicizumab)被報告在猴血友病模式中發揮止血效果(非專利文獻8、9)。並且，在以正常人為對象的臨床試驗中，確認ACE910(Emicizumab)具有優良的藥物動態(長的半衰期)及容忍性(非專利文獻10)，在以不具有抑制劑、具有抑制劑的血友病A為對象的臨床試驗中，確認到相較於ACE910(Emicizumab)投予前，經由ACE910(Emicizumab)投予，顯著地抑制出血次數(非專利文獻11)。

【0005】 在如此的臨床試驗中，被認為有抑制出血次數的效果的ACE910(Emicizumab)，由於在使用FVIII缺乏的血漿的體外(in vitro)凝血酶產生試驗中的最大凝血酶產生量(Peak height)，經由ACE910(Emicizumab)的改善效果相較於正常程度的100U/dL的FVIII為低(非專利文獻8)，期望在進一步增強藥效的同時，考慮到血友病A患者的便利性的情況，希望能夠藉由比活性向上、進一步減少投予量等的具有FVIII輔因子機能替代活性的雙重特異性抗體。

【0006】 一般而言，抗體醫藥品作為抗原而進行作用，有誘導產生抗抗體(ADA)的情形(非專利文獻12)。因為對出現ADA(抗ACE910(Emicizumab)特應抗體(idiotypic antibodies))的血友病患者難以繼續投予ACE910(Emicizumab)，期望能夠投予至如此患者的具有FVIII輔因子機能替代活性的雙重特異性抗體。

【0007】 ACE910(Emicizumab)是藉由將動物免疫而取得的辨認FIX及/或FIXa與FX的雙重特異性抗體人源化所得到的hBS1作為前導抗體(lead antibody)，於前導抗體導入多數的胺基酸置換，是最適用於多面向的雙重特異性抗體，具有高度的FVIII輔因子機能替代活性(非專利文獻6，專利文獻4)，然而為了藥效的增強、比活性的提升等，需要比ACE910(Emicizumab)有更高的最大活性(FVIII輔因子機能替代活性的最大活性)，且，能夠以比ACE910(Emicizumab)低濃度發揮FVIII輔因子機能替代活性的FVIII機能代替的雙重特異性抗體。然而，目前為止，尚未有報告關於與ACE910(Emicizumab)相比，具有從最大活性及濃度的觀點顯著地高的FVIII輔因子機能替代活性的雙重特異性抗體(專利文獻4、5)。

【0008】 作為具有人類恆定區的IgG型的雙重特異性抗體(具有一臂對於抗原A的結合特異性、另一臂對於抗原B的結合特異性的具有人類恆定區的IgG型抗體)的製作方法，目前為止已經有多種方法被報告。一般的IgG型的雙重特異性抗體是由，2種類的H鏈(亦即對抗原A的H鏈及對抗原B的H鏈)，及2種類的L鏈(亦即針對抗原A的L鏈及針對抗原B的L鏈)所形成。使如此地IgG型的雙重特異性抗體表現的情況時，為了使2種類的H鏈與2種類的L鏈表現，作為H2L2的組合，能夠想到10種類的組合。其中，具有目標的結合特異性(具有一臂針對抗原A的結合特異性、另一臂針對抗原B的結合特異性的IgG)的組合為1種類。因此，為了取得目標的雙重特異性抗體，需要從10種類的抗體精製1種類的目標的抗體，效率極低且困難。

作為此問題的解決方法，有報告指出藉由對IgG H鏈的CH3區域施予胺基酸置換，使針對抗原A的H鏈與針對抗原B的H鏈的異種組合的IgG優先分泌 (專利文獻6、7、8、9及非專利文獻13、14)。有報告指出，利用稱為"knob;突起"與"hole;空隙"的物理性障礙的方法、利用電荷的斥力等方法。

為了效率更好地得到目標分子，有報告指出使用將針對抗原A的L鏈與針對抗原B的L鏈作為同一的胺基酸序列的共通L鏈的方法 (專利文獻10、11)。然而，經由使用共通L鏈，有針對抗原的親和性(Affinity)大幅降低的可能性，未必是最佳的方法。因此，為了讓雙重特異性抗體對2個抗原以強的親和性結合，以針對抗原A的H鏈只與L鏈締合，針對抗原B的H鏈只與L鏈締合為佳。進一步，有報告指出與可變區無關，分別使針對抗原的H鏈與L鏈締合化，不是可變區，而是恆定區的CH1及CL域中施行胺基酸置換的方法 (專利文獻7、12、13)。但是，以有效率地生產作為目標的雙重特異性抗體尚有改善的餘地。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

專利文獻1:WO 2005/035754

專利文獻2:WO 2005/035756

專利文獻3:WO 2006/109592

專利文獻4:WO 2012/067176

專利文獻5:WO 2017/110980

專利文獻6:WO 1996/027011

專利文獻7:WO 2006/106905

專利文獻8:WO 2009/089004

專利文獻9:WO 2010/129304

專利文獻10:WO 98/050431

專利文獻11:WO 2006/109592

專利文獻12:WO 2007/147901

專利文獻13:WO 2013/065708

[非專利文獻]

【0010】

非專利文獻1:Blood 58, 1-13 (1981)

非專利文獻2:Nature 312, 330-337(1984)

非專利文獻3:Nature 312, 337-342(1984)

非專利文獻4:Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278(1986)

非專利文獻5:Nat Med. 2012 Oct;18(10):1570-4.

非專利文獻6:PLoS One. 2013;8(2):e57479.

非專利文獻7:MAbs. 2015;7(1):120-8.

非專利文獻8:J Thromb Haemost. 2014 Feb;12(2):206-213.

非專利文獻9:Blood. 2014 Nov 13;124(20):3165-71.

非專利文獻10:Blood. 2016, Vol.127, 13

非專利文獻11:New Eng J Med 2016 , 374;21, 2044-2053

非專利文獻12:Self/Nonself Volume 1, 2010 - Issue 4

非專利文獻13:Protein Engineering. 1996, Vol.9:617-621

非專利文獻14:Nature Biotechnology. 1998, Vol.16:677-681

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0011】 本發明是鑑於上述情況而完成，其課題在於提供具有第VIII凝血因子(FVIII)輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子及含有該分子作為有效成分的藥學製劑。

此外，本發明是鑑於上述情況之物，提供重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗體，重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗體的製造方法，及控制抗體的重鏈及輕鏈

的締合的方法。

[用於解決問題的手段]

【0012】 本案發明者們為了取得較高的FVIII輔因子機能替代活性的最大活性及比活性的雙重特異性抗體，從人類抗體分子庫取得具有FVIII輔因子機能替代活性，具有與ACE910(Emicizumab)相異序列的新穎輕鏈，製作於該輕鏈及ACE910(Emicizumab)的重鏈的各種部位導入胺基酸置換的雙重特異性抗體時，發現伴隨著FVIII輔因子機能替代活性的上昇，第IX凝血因子(FIX)活性化的抑制活性也上升。

因此，本案發明者們進行詳細研究的結果，成功找出FIX活性化的抑制活性未上升，且FVIII輔因子機能替代活性上升的雙重特異性抗體。

此外，本發明者們選擇重鏈的恆定區之CH1及輕鏈恆定區(CL)，作為提供控制締合的重鏈及輕鏈的區域，進行關於此等CH1及CL的締合的控制之研究。其結果，將存在於CH1及CL的界面的特定的胺基酸殘基置換為相互之電荷為相斥的胺基酸殘基，藉此能夠抑制不期望的CH1及CL的締合，比起藉由使用在上述的CH3單獨導入knob及hole的改變，成功地效率良好的形成異源(hetero)分子。

【0013】 本發明基於上述的知識，具體地提供下述[1]~[25]。

[1]

一種多重特異性抗原結合分子，包含:結合於第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的第一抗原結合部位，及結合於第X凝血因子的第二抗原結合部位，具有替代第VIII凝血因子的機能之機能的多重特異性抗原結合分子，

前述第一抗原結合部位包含重鏈可變域(domain)及輕鏈可變域，前述重鏈可變域(Q499)包含:含有序列編號1的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號2的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號3的胺基酸序列的HVR-H3，

前述輕鏈可變域(QNK131)包含:含有序列編號162的胺基酸序列的

HVR-L1，含有序列編號163的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號164的胺基酸序列的HVR-L3，且，

前述第二抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，前述重鏈可變域(J327)包含: 含有序列編號4的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號5的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號6的胺基酸序列的HVR-H3，

前述輕鏈可變域(JNL095)包含: 含有序列編號165的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號166的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號167的胺基酸序列的HVR-L3，

前述HVR的至少一個的HVR中，一以上的胺基酸殘基以其他胺基酸置換、發生缺失、或被插入。

[2]

如[1]所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，從以Kabat編號31號、34號、97號、98號、100號、100a號、100b號及100e號的胺基酸殘基中，選擇至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或發生缺失，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，從以Kabat編號26號、27號、30號、31號、32號、53號、55號、92號、93號、95號及96號的胺基酸殘基中，選擇至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或被插入，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，從以Kabat編號31號、51號、56號、57號、59號、61號、62號、65號及102號的胺基酸殘基中，選擇至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，以Kabat編號24號、26號、27號、29號、30號、31號、32號、50號、92號、94號、95號、95a號及96號的胺基酸殘基中，選擇至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或發生缺失。

[3]

如[1]或[2]所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，以Kabat編號為31號的胺基酸殘基為組胺酸，34號的胺基酸殘基為丙胺酸，97號的胺基酸殘基為天冬胺酸，98號的胺基酸殘基為絲胺酸，100號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，100a號的胺基酸殘基為天冬胺酸或缺失，100b號的胺基酸殘基為丙胺酸或組胺酸，或100e號的胺基酸殘基為組胺酸或異白胺酸，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，以Kabat編號為26號的胺基酸殘基為蘇胺酸，27號的胺基酸殘基為精胺酸，30號的胺基酸殘基為精胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，53號的胺基酸殘基為精胺酸，55號的胺基酸殘基為麩胺酸，92號的胺基酸殘基為精胺酸，93號的胺基酸殘基為絲胺酸或天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為脯胺酸，或96號的胺基酸殘基為甘胺酸，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，以Kabat編號為31號的胺基酸殘基為天冬醯胺、麩醯胺或組胺酸，51號的胺基酸殘基為絲胺酸，56號的胺基酸殘基為蘇胺酸或精胺酸，57號的胺基酸殘基為纈胺酸，59號的胺基酸殘基為絲胺酸，61號的胺基酸殘基為精胺酸，62號的胺基酸殘基為離胺酸，65號的胺基酸殘基為天冬醯胺或麩醯胺，或102號的胺基酸殘基為纈胺酸，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，以Kabat編號為24號的胺基酸殘基為蘇胺酸，26號的胺基酸殘基為麩胺酸，27號的胺基酸殘基為麩醯胺，29號的胺基酸殘基為絲胺酸，30號的胺基酸殘基為麩醯胺、絲胺酸或麩胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為麩醯胺或麩胺酸，50號的胺基酸殘基為麩醯胺，92號的胺基酸殘基為丙胺酸，94號的胺基酸殘基為天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為天冬胺酸或丙胺酸，95a號的胺基酸殘基為酪胺酸或缺失，或

96號的胺基酸殘基為蘇胺酸。

[4]

如[1]～[3]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第一抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，

重鏈可變域含有

1)含有序列編號168的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號169的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號170的胺基酸序列的HVR-H3(QH01)；

2)含有序列編號171的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號172的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號173的胺基酸序列的HVR-H3(QH02)；

3)含有序列編號174的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號175的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號176的胺基酸序列的HVR-H3(QH03)；

4)含有序列編號177的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號178的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號179的胺基酸序列的HVR-H3(QH04)；

5)含有序列編號180的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號181的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號182的胺基酸序列的HVR-H3(QH06)；或

6)含有序列編號183的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號184的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號185的胺基酸序列的HVR-H3(QH07)；且

輕鏈可變域含有，

1)含有序列編號186的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號187的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號188的胺基酸序列的HVR-L3(QL21)；

2)含有序列編號189的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號190的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號191的胺基酸序列的HVR-L3(QL22)；

3)含有序列編號192的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號193的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號194的胺基酸序列的HVR-L3(QL23)；

4)含有序列編號195的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號196的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號197的胺基酸序列的HVR-L3(QL24)；

5)含有序列編號198的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號199的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號200的胺基酸序列的HVR-L3(QL25)；

6)含有序列編號201的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號202的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號203的胺基酸序列的HVR-L3(QL26)；

7)含有序列編號204的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號205的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號206的胺基酸序列的HVR-L3(QL28)；

8)含有序列編號207的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號208的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號209的胺基酸序列的HVR-L3(QL29)；

9)含有序列編號210的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號211的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號212的胺基酸序列的HVR-L3(QL30)；

10)含有序列編號213的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號214的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號215的胺基酸序列的HVR-L3(QL31)；

11)含有序列編號216的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號217的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號218的胺基酸序列的HVR-L3(QL32)；或

12)含有序列編號219的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號220的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號221的胺基酸序列的HVR-L3(QL33)，且

前述第二抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，

重鏈可變域包含

1)含有序列編號222的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號223的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號224的胺基酸序列的HVR-H3(JH01)；

2)含有序列編號225的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號226的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號227的胺基酸序列的HVR-H3(JH02)；

3)含有序列編號228的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號229的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號230的胺基酸序列的HVR-H3(JH03)；

4)含有序列編號231的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號232的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號233的胺基酸序列的HVR-H3(JH04)；

5)含有序列編號234的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號235的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號236的胺基酸序列的HVR-H3(JH05)；

6)含有序列編號237的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號238的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號239的胺基酸序列的HVR-H3(JH06)；

7)含有序列編號240的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號241的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號242的胺基酸序列的HVR-H3(JH07)；

8)含有序列編號243的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號244的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號245的胺基酸序列的HVR-H3(JH08)；

9)含有序列編號246的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號247的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號248的胺基酸序列的HVR-H3(JH09)；

10)含有序列編號249的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號250的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號251的胺基酸序列的HVR-H3(JH10)；或

11)含有序列編號252的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號253的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號254的胺基酸序列的HVR-H3(JH11)，且

輕鏈可變域中包含，

1)含有序列編號255的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號256的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號257的胺基酸序列的HVR-L3(JL01)；

2)含有序列編號258的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號259的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號260的胺基酸序列的HVR-L3(JL02)；

3)含有序列編號261的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號262的胺基酸序

列的HVR-L2，含有序列編號263的胺基酸序列的HVR-L3(JL03)；

4)含有序列編號264的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號265的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號266的胺基酸序列的HVR-L3(JL04)；

5)含有序列編號267的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號268的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號269的胺基酸序列的HVR-L3(JL05)；

6)含有序列編號270的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號271的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號272的胺基酸序列的HVR-L3(JL06)；

7)含有序列編號273的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號274的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號275的胺基酸序列的HVR-L3(JL07)；

8)含有序列編號276的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號277的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號278的胺基酸序列的HVR-L3(JL08)；

9)含有序列編號279的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號280的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號281的胺基酸序列的HVR-L3(JL09)；

10)含有序列編號282的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號283的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號284的胺基酸序列的HVR-L3(JL10)；或

11)含有序列編號285的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號286的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號287的胺基酸序列的HVR-L3(JL11)。

[5]

如[1]所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第1抗原結合部位包含序列編號45的重鏈可變域(Q499)及序列編號13的輕鏈可變域(QNK131)，且，前述第2抗原結合部位包含序列編號46的重鏈可變域(J327)及序列編號31的輕鏈可變域(JNL095)，前述重鏈可變域或前述輕鏈可變域的至少一個的可變域中，一以上的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，產生缺失，或被插入。

[6]

如[5]所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，從以Kabat編號為31號、34號、39號、97號、98號、100號、100a號、100b號及100e號的胺基酸殘基所選擇之至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，從以Kabat編號為26號、27號、30號、31號、32號、38號、45號、53號、55號、60號、70號、76號、79號、80號、83號、85號、92號、93號、95號及96號的胺基酸殘基所選擇之至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換或被插入，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，從以Kabat編號為28號、31號、39號、51號、56號、57號、59號、61號、62號、65號、67號、73號、82b號及102號的胺基酸殘基所選擇之至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，從以Kabat編號為3號、8號、15號、24號、26號、27號、29號、30號、31號、32號、38號、48號、49號、50號、79號、92號、94號、95號、95a號及96號的胺基酸殘基中所選擇之至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或發生缺失。

[7]

如[5]或[6]所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，以Kabat編號為31號的胺基酸殘基為組胺酸，34號的胺基酸殘基為丙胺酸，39號的胺基酸殘基為麩胺酸，97號的胺基酸殘基為天冬胺酸，98號的胺基酸殘基為絲胺酸，100號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，100a號的胺基酸殘基為天冬胺酸或缺失，100b號的胺基酸殘基為丙胺酸或組胺酸，或100e號的胺基酸殘基為組胺酸或異白胺酸，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，以Kabat編號為26號的胺基酸殘基為蘇胺酸，27號的胺基酸殘基為精胺酸，30號的胺基酸殘基為精胺酸，31號的

胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，38號的胺基酸殘基為離胺酸，45號的胺基酸殘基為麩胺酸，53號的胺基酸殘基為精胺酸，55號的胺基酸殘基為麩胺酸，60號的胺基酸殘基為天冬胺酸，70號的胺基酸殘基為天冬胺酸，76號的胺基酸殘基為天冬醯胺，79號的胺基酸殘基為麩胺酸，80號的胺基酸殘基為脯胺酸或丙胺酸，83號的胺基酸殘基為甲硫胺酸或丙胺酸，85號的胺基酸殘基為蘇胺酸，92號的胺基酸殘基為精胺酸，93號的胺基酸殘基為絲胺酸或天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為脯胺酸，或96號的胺基酸殘基為甘胺酸，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，以Kabat編號為28號的胺基酸殘基為麩胺酸，31號的胺基酸殘基為天冬醯胺、麩醯胺或組胺酸，39號的胺基酸殘基為離胺酸，51號的胺基酸殘基為絲胺酸，56號的胺基酸殘基為蘇胺酸或精胺酸，57號的胺基酸殘基為纈胺酸，59號的胺基酸殘基為絲胺酸，61號的胺基酸殘基為精胺酸，62號的胺基酸殘基為離胺酸，65號的胺基酸殘基為天冬醯胺或麩醯胺，67號的胺基酸殘基為白胺酸，73號的胺基酸殘基為異白胺酸，82b號的胺基酸殘基為麩胺酸或102號的胺基酸殘基為纈胺酸，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，以Kabat編號為3號的胺基酸殘基為麩胺酸，8號的胺基酸殘基為脯胺酸，15號的胺基酸殘基為白胺酸，24號的胺基酸殘基為蘇胺酸，26號的胺基酸殘基為麩胺酸，27號的胺基酸殘基為麩醯胺，29號的胺基酸殘基為絲胺酸，30號的胺基酸殘基為麩醯胺、絲胺酸或麩胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為麩醯胺或麩胺酸，38號的胺基酸殘基為麩胺酸，48號的胺基酸殘基為異白胺酸，49號的胺基酸殘基為酪胺酸，50號的胺基酸殘基為麩醯胺，79號的胺基酸殘基為麩胺酸，92號的胺基酸殘基為丙胺酸，94號的胺基酸殘基為天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為天冬胺酸或丙胺酸，95a號的胺基酸殘基為酪胺酸或缺失，或96號的胺基酸殘基為蘇胺酸。

[8]

如[1]～[7]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，其中前述第1抗原結合部位包含，

含有序列編號56，序列編號57，序列編號58，序列編號59，或序列編號60所記載的胺基酸序列的重鏈可變域(QH)及，

含有序列編號61，序列編號62，序列編號63，序列編號64，序列編號65，序列編號66，序列編號67，序列編號68，序列編號69，序列編號70，序列編號71或序列編號72所記載的胺基酸序列的輕鏈可變域(QL)，且，

前述第2抗原結合部位包含，

含有序列編號73，序列編號74，序列編號75，序列編號76，序列編號77，序列編號78，序列編號79，序列編號80，序列編號81，序列編號82或序列編號83所記載的胺基酸序列的重鏈可變域(JH)及，

含有序列編號84，序列編號85，序列編號86，序列編號87，序列編號88，序列編號89，序列編號90，序列編號91，序列編號92，序列編號93或序列編號94所記載的胺基酸序列的輕鏈可變域(JL)。

[9]

如[1]～[8]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，前述第1抗原結合部位是包含含有以下的(1)或(2)所記載的胺基酸序列的恆定區，且，前述第2抗原結合部位包含與前述第1抗原結合部位所包含的恆定區為相異的、含有以下的(1)或(2)所記載的胺基酸序列的恆定區：

(1)作為重鏈恆定區之序列編號119及作為輕鏈恆定區之序列編號100，

(2)作為重鏈恆定區之序列編號118及作為輕鏈恆定區之序列編號102。

[10]

如[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，其中多重特異性抗

原結合分子為多重特異性抗體，或雙重特異性抗體。

[11]

一種雙重特異性抗體，其為包含結合於第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的第一抗體重鏈及抗體輕鏈，以及結合於第X凝血因子的第二抗體重鏈及抗體輕鏈，以下的(a)～(v)中任一項所記載的雙重特異性抗體：

(a)包含含有序列編號120所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號126所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號138所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號149所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH01/QL21//JH01/JL01)；

(b)包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號138所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號149所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH01/JL01)；

(c)包含含有序列編號122所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號128所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH03/QL23//JH02/JL02)；

(d)包含含有序列編號122所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號129所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH03/QL24//JH02/JL02)；

(e)包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號140所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號151所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈

的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH03/JL03)；

(f)包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號141所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號152所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH04/JL04)；

(g)包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH02/JL02)；

(h)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號130所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL25//JH02/JL02)；

(i)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號131所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL26//JH02/JL02)；

(j)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號131所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL26//JH05/JL05)；

(k)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號132所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈

的雙重特異性抗體(QH04/QL28//JH05/JL05)；

(l)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號132所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號143所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號154所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL28//JH06/JL06)；

(m)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號133所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL29//JH05/JL05)；

(n)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號133所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號143所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號154所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL29//JH06/JL06)；

(o)包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號134所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號144所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號155所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL30//JH07/JL07)；

(p)包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號135所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號145所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號156所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL31//JH08/JL08)；

(q)包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號136所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號144所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號155所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈

的雙重特異性抗體(QH06/QL32//JH07/JL07)；

(r)包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號136所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號146所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號157所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL32//JH09/JL09)；

(s)包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號134所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號147所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號158所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL30//JH10/JL10)；

(t)包含含有序列編號125所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號137所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號148所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號159所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH07/QL33//JH11/JL11)；

(u)結合於與(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子中的抗原決定基及第X凝血因子中的抗原決定基的雙方為相同的抗原決定基的雙重特異性抗體；

(v)對於對(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子中之抗原決定基以及第X凝血因子的抗原決定基的結合分別競爭的雙重特異性抗體。

[12]

一種抗原結合分子，是重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子，

該抗原結合分子的重鏈及輕鏈中之從以下的(a)～(c)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中所選擇的1組或2組以上的胺基酸殘基為相互電荷為相斥的胺基酸殘基：

(a)重鏈的恆定區(CH1)所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及輕鏈恆定區(CL)所包含的胺基酸殘基的Kabat編號 180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，以及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基。

[13]

如[12]所記載的抗原結合分子，進一步形成重鏈可變區及輕鏈可變區的界面的2殘基以上的胺基酸殘基為相互電荷為相斥的胺基酸殘基。

[14]

如[13]所記載的抗原結合分子，前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基為從以下的(a)或(b)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇的1組或2組的胺基酸殘基：

(a)重鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號39號的胺基酸殘基，及輕鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號38號的胺基酸殘基，

(b)重鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基，及輕鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基。

[15]

如[12]～[14]中任一項所記載的抗原結合分子，其中前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基為從以下的(X)或(Y)中任一組所包含的胺基酸殘基選擇：

(X)麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)，

(Y)離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。

[16]

如[12]～[15]中任一項所記載的抗原結合分子，其中抗原結合分子為雙重特

異性抗體。

[17]

一種重鏈及輕鏈的締合受控制的抗原結合分子的製造方法，包含以下的(1)～(3)的步驟，：

(1)將編碼為重鏈的恆定區(CH1)及輕鏈恆定區(CL)的核酸，改變為從以下的(a)～(c)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇之1組或2組以上的胺基酸殘基成為相互電荷為相斥的方式的核酸的步驟，

(a)CH1所含有的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號180號的胺基酸殘基

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號的胺基酸殘基

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，以及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基

(2)將前述經改變的核酸導入宿主細胞，以使宿主細胞表現該核酸的方式進行培養的步驟，

(3)從前述宿主細胞的培養物回收抗原結合分子的步驟。

[18]

一種方法，是抗原結合分子的重鏈及輕鏈的締合的控制方法，包含:

從以下的(a)～(c)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇1組或2組以上的胺基酸殘基成為相互電荷為相斥的胺基酸殘基的方式、來改變核酸：

(a)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，以及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基。

[19]

一種經萃取的核酸，其編碼為如[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，[10]、[11]或[16]所記載的雙重特異性抗體，或[12]～[15]中任一項所記載的抗原結合分子。

[20]

一種包含如[19]所記載的核酸的宿主細胞。

[21]

一種方法，是製造多重特異性抗原結合分子、多重特異性抗體、雙重特異性抗體或抗原結合分子的方法，包含以多重特異性抗原結合分子、多重特異性抗體、雙重特異性抗體或抗原結合分子能夠被製造的方式，培養如[20]所記載的宿主細胞。

[22]

包含[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，[10]、[11]或[16]所記載的雙重特異性抗體，或[12]～[15]中任一項所記載的抗原結合分子以及藥學上所容許的擔體的藥學製劑。

[23]

如[22]所記載的藥學製劑，其為預防及/或治療出血，出血所伴隨的疾病，或起因於出血的疾病所使用的藥學製劑。

[24]

如[23]所記載的藥學製劑，其中出血，出血所伴隨的疾病，或起因於出血的疾病為第VIII凝血因子及/或活性化第VIII凝血因子的活性的低下至欠缺所造成的發病及/或進展的疾病。

[25]

如[24]所記載的藥學製劑，其中第VIII凝血因子及/或活性化第VIII凝血因子的活性的低下至欠缺所造成的發病及/或進展的疾病為血友病A、出現對第VIII凝血因子及/或活性化第VIII凝血因子的抑制劑之疾病、後天性血友病或假性血友(von Willebrand)病。

【0014】　且本發明關於下述。

[26]

用於作為醫藥品使用的[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，[10]、[11]或[16]所記載的雙重特異性抗體，或[12]～[15]中任一項所記載的抗原結合分子。

[27]

用於預防及/或治療出血，出血所伴隨的疾病，或起因於出血的疾病所使用的，[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，或[10]或[11]所記載的雙重特異性抗體。

[28]

用於替代FVIII輔因子機能所使用的，[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，或[10]或[11]所記載的雙重特異性抗體。

[29]

用於製造治療出血，出血所伴隨的疾病，或起因於出血的疾病的醫藥品的[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，或[10]或[11]所記載的雙重特異性抗體的使用。

[30]

用於製造替代FVIII輔因子機能的醫藥品的[1]～[9]中任一項所記載的多重

特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，或[10]或[11]所記載的雙重特異性抗體的使用。

[31]

一種方法，是治療具有出血，出血所伴隨的疾病，或起因於出血的疾病的個體的方法，包含將[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，或[10]或[11]所記載的雙重特異性抗體的有效量投予至該個體。

[32]

一種方法，是在個體中用於代替FVIII輔因子機能的方法，為了代替FVIII輔因子機能，包含將[1]～[9]中任一項所記載的多重特異性抗原結合分子，[10]所記載的多重特異性抗體，或[10]或[11]所記載的雙重特異性抗體的有效量投予至該特個體的步驟。

【0015】　此外，本發明是關於下述。

[33]

如[17]所記載的抗原結合分子的製造方法，前述步驟(1)中，包含:以相互電荷為相斥的胺基酸殘基為從以下的(X)或(Y)中任一群所包含的胺基酸殘基中所選擇的方式，來改變核酸的步驟；

(X)麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)，

(Y)離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。

[34] 如[17]或[33]所記載的抗原結合分子的製造方法，前述步驟(1)中進一步包含，以形成重鏈可變區及輕鏈可變區的界面的2殘基以上的胺基酸殘基為相互電荷成為相斥的胺基酸殘基的方式，改變核酸的步驟。

[35]如[34]所記載的抗原結合分子的製造方法，其中前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基是從由以下的(a)或(b)所示之胺基酸殘基的組所組成的群組中所選擇

的任1組胺基酸殘基，；

(a)重鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號39號的胺基酸殘基，及輕鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號38號的胺基酸殘基，

(b)重鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基，及輕鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基。

[36]如[34]或[35]所記載的抗原結合分子的製造方法，其中前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基是從以下的(X)或(Y)中任一組所包含的胺基酸殘基中選擇；

(X)麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)，

(Y)離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。

[37]

如[18]所記載的方法，其中前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基是從以下的(X)或(Y)中任一組所包含的胺基酸殘基中選擇；

(X)麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)，

(Y)離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。

[38]

如[18]或[37]所記載的方法，進一步，形成重鏈可變區與輕鏈可變區的界面的2殘基以上的胺基酸殘基為相互電荷為相斥的胺基酸殘基。

[39]

如[38]所記載的方法，前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基為從以下的(a)或(b)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇的任1組的胺基酸殘基；

(a)重鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號39號的胺基酸殘基，及輕區可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號38號的胺基酸殘基，

(b)重鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基，及輕鏈可變區所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基。

[40]

如[38]或[39]所記載的方法，前述相互電荷為相斥的胺基酸殘基為從以下的(X)或(Y)中任一的組所包含的胺基酸殘基選擇；

(X)麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)，

(Y)離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。

【0016】　且本發明關於以下。

[41]

一種如以下的(a)～(v)中任一所記載的[1]～[7]的任一所記載的多重特異性抗原結合分子。

(a)包含含有序列編號56所記載的胺基酸序列第一抗體重鏈可變域，含有序列編號61所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子。(QH01/QL21//JH01/JL01)；

(b)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH01/JL01)；

(c)包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號63所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH03/QL23//JH02/JL02)；

(d)包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號64所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序

列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH03/QL24//JH02/JL02)；

(e)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號75所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號86所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH03/JL03)；

(f)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號76所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號87所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH04/JL04)；

(g)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH02/JL02)；

(h)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號65所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL25//JH02/JL02)；

(i)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL26//JH02/JL02)；

(j)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序

列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL26//JH05/JL05)；

(k)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL28//JH05/JL05)；

(l)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL28//JH06/JL06)；

(m)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL29//JH05/JL05)；

(n)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL29//JH06/JL06)；

(o)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL30//JH07/JL07)；

(p)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號70所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號80所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號91所記載的胺基酸序

列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL31//JH08/JL08)；

(q)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL32//JH07/JL07)；

(r)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號81所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號92所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL32//JH09/JL09)；

(s)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號82所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號93所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL30//JH10/JL10)；

(t)包含含有序列編號105所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號72所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號83所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號94所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH07/QL33//JH11/JL11)；

(u)結合於與(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的抗原決定基以及第X凝血因子的抗原決定基的雙方為相同之抗原決定基的多重特異性抗原結合分子；

(v)對於對(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的抗原決定基以及第X凝血因子的抗原決定基的結合分別競爭的多重特異性抗原結合分子。

[42]

一種雙重特異性抗體，包含結合於第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的第一抗體重鏈可變域及抗體輕鏈可變域，以及結合於第X凝血因子的第二抗體重鏈可變域及抗體輕鏈可變域，以下的(a)～(v)中任一所記載的雙重特異性抗體。

(a)包含含有序列編號56所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號61所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH01/QL21//JH01/JL01)；

(b)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH01/JL01)；

(c)包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號63所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH03/QL23//JH02/JL02)；

(d)包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號64所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH03/QL24//JH02/JL02)；

(e)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號75所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號86所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH03/JL03)；

(f)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有

序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號76所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號87所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH04/JL04)；

(g)包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH02/JL02)；

(h)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號65所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL25//JH02/JL02)；

(i)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL26//JH02/JL02)；

(j)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL26//JH05/JL05)；

(k)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL28//JH05/JL05)；

(l)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有

序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL28//JH06/JL06)；

(m)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL29//JH05/JL05)；

(n)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL29//JH06/JL06)；

(o)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL30//JH07/JL07)；

(p)包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號70所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號80所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號91所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL31//JH08/JL08)；

(q)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL32//JH07/JL07)；

(r)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有

序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號81所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號92所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL32//JH09/JL09)；

(s)包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號82所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號93所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL30//JH10/JL10)；

(t)包含含有序列編號105所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號72所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號83所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號94所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH07/QL33//JH11/JL11)；

(u)結合於與(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的抗原決定基以及第X凝血因子的抗原決定基的雙方相同的抗原決定基的雙重特異性抗體；

(v)對於對(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的抗原決定基以及第X凝血因子的抗原決定基的結合分別競爭的雙重特異性抗體。

【圖式簡單說明】

【0017】

圖1是顯示具有新穎L鏈的雙重特異性抗體的與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性之圖。

圖2為FIX活性化抑制活性對FX活性化造成影響的示意圖。

圖3是因新穎L鏈的改變及H鏈的改變之FVIII輔因子機能替代活性及FIX活性化

抑制活性的繪圖。

圖4－1是顯示組合H鏈及L鏈的改變的雙重特異性抗體的FVIII輔因子機能替代活性的濃度相依性之圖。

圖4－2是顯示組合H鏈及L鏈的改變的雙重特異性抗體的FVIII輔因子機能替代活性的濃度相依性之圖。

圖5是顯示組合H鏈及L鏈的改變的雙重特異性抗體的凝血酶生成試驗的凝血酶生成量的最大值(Peak height)中圖。

圖6是顯示製作的雙重特異性抗體的ECM結合的圖。

圖7是顯示製作的雙重特異性抗體的抗體PK的圖。

圖8是顯示表現的錯誤配對的種類的圖。

圖9－1是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－2是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－3是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－4是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－5是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－6是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－7是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－8是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－9是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－10是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－11是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－12是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－13是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－14是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－15是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－16是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－17是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－18是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－19是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖9－20是顯示製作的雙重特異性抗體的CIEX分析數據圖。

圖10是顯示測定具有新穎L鏈的雙重特異性抗體的FVIII輔因子機能替代活性的結果之圖。

【實施方式】

【0018】　Ⅰ．定義

本說明書之趣旨的「受體人類框架」(acceptor human framework)意指以下述定義的源由於人類免疫球蛋白框架或人類共同框架、含有輕鏈可變域 (VL)框架或重鏈可變域 (VH)框架的胺基酸序列之框架。「源由於」人類免疫球蛋白框架或人類共同框架的受體人類框架可含有與此等為相同的胺基酸序列，亦可含有胺基酸序列的變更。在一些實施態樣中，胺基酸的變更數目為10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、或2以下。在一些實施態樣中，VL受體人類框架與VL人類免疫球蛋白框架序列或人類共同框架序列的序列相同。

【0019】　「親和性」是指1個分子(例如，抗體)的結合部位與分子的結合配偶體(partner) (例如，抗原)之間的非共價結合的相互作用的總合的強度。除非另有說明，本案說明書中所使用的「結合親和性」是反應某個結合對的配偶體 (例如，抗體與抗原)之間的1：1相互作用，是指固有的結合親和性。一般而言，分子X的相對於其配偶體Y的親和性是以解離常數(Kd) 表示。親和性能夠以包含本

案說明書中所記載的本技術領域所知的通常方法而測得。關於用於測定結合親和性的具體實際例子及例示的態樣，如之後所述。

【0020】 「親和性成熟」抗體是指，與不具備改變的親代抗體相比，在1個或複數個的超可變區 (hypervariable region: HVR) 中伴隨著一個或複數個的改變而改善抗體對抗原的親和性之抗體。

【0021】 本案說明書中所記載的多重特異性抗原結合分子是指包含第一抗原結合部位與第二抗原結合部位，能夠與至少兩種相異的抗原進行特異性結合。

作為一態樣，第一抗原結合部位與第二抗原結合部位只要具有分別對第IX凝血因子(FIX)及/或活性化第IX凝血因子(FIXa)以及第X凝血因子(FX)的結合活性即可，能夠列舉例如，抗體，Scaffold分子(類抗體分子)，胜肽等的與抗原結合所必需的部位，或含有該部位的片段。Scaffold分子是指能發揮結合於目標分子的功能的分子，只要是能夠結合於至少一個的目標抗原、立體構造為安定的多肽，能夠使用任何種類的多肽。作為如此的多肽的例子，能夠列舉例如，抗體可變區，纖維接合素(fibronectin) (WO2002/032925)，Protein A域(WO1995/001937)，LDL受體A域(WO2004/044011, WO2005/040229)，錨蛋白(ankyrin)(WO2002/020565)等其他，Nygren等人(Current Opinion in Structural Biology, 7:463-469(1997)，Journal of Immunol Methods, 290:3-28(2004))，Binz等人 (Nature Biotech 23:1257-1266(2005))，Hosse等人 (Protein Science 15:14-27(2006))所記載的分子。此外，也能夠使用如同Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug;12(4):487-95.、Drugs. 2008;68(7):901-12.等所記載之能夠結合於目標抗原的胜肽分子。

【0022】 本發明中的多肽是指通常具有10胺基酸程度以上的長度的胜肽、及蛋白質。此外，通常源由於生物的多肽沒有特殊限制，例如，亦可為由

人工所設計的序列所形成的多肽。此外，亦可為天然多肽或合成多肽，重組多肽等的任一者。進而，本發明的多肽亦包含上述的多肽的片段。

【0023】 作為一個態樣，作為多重特異性抗原結合分子，能列舉能夠對於至少兩個相異的抗原、或雖然抗原相同但2個相異的抗原決定基進行特異性的結合的多重特異性抗體。

在一個態樣中，本發明的多重特異性抗體為雙重特異性抗體(bispecific antibody; BsAb)(也有稱為二種特異性抗體的情況)。

【0024】 在本案說明書中，「FVIII輔因子機能替代活性」、「FVIII代替活性」以及「代替FVIII的機能的活性」是以同義詞使用，意指結合於FIX及/或FIXa以及FX，促進FX的活性化(促進活性化第X凝血因子(FXa)的產生)之活性。

【0025】 在一態樣中，具有FVIII輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子為結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。

【0026】 在特定的一態樣中，具有FVIII輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子為結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體。

此外，在其他的特定的一態樣中，結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體為結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體。

【0027】 用語「結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體」是指一種抗體，能夠以充分的親和性與FIX及/或FIXa以及FX結合的雙重特異性抗體，其結果，此抗體能夠用於在將FIX及/或FIXa以及FX作為靶向時的診斷劑及/或治療劑。在一態樣中，對無關的非FIX蛋白質、非FIXa蛋白質或非FX蛋白質的結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體的結合程度為(例如，以放射免疫分析 (radioimmunoassay: RIA))測定時，為抗體的對於FIX及/或FIXa以及FX的結合約小於10%。在特定的態樣中，結合於FIX及/或FIXa以及FX的抗體具有≦100 μM、≦10 μM、≦1 μM、≦100nM、≦10nM、≦1nM、≦0.1nM、≦0.01nM、

或≦0.001nM(例如，10^{-5}M以下，例如10^{-5}M～10^{-10}M，例如，10^{-6}M～10^{-10}M)的解離常數 (Kd)。在特定的態樣中，結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體結合於相異的種的FIX間、FIXa間及FX間之間分別保留著的FIX，FIXa及FX的抗原決定基。

【0028】 在本發明中，在特定的態樣中「抗體」的用語與「抗原結合分子」作為同義詞使用。本發明中，「抗體」或「抗原結合分子」的用語是作為最廣的涵義而使用，只要能顯示所期望的抗原結合活性、生物學上的活性，包含單株抗體、多株抗體、抗體變異體(嵌合體抗體、人源化抗體、低分子化抗體(也包含亦可任意地附加其他分子的抗體片段)、多重特異性抗體等)。例如，作為本發明中的「抗體」或「抗原結合分子」，能夠列舉於Fab附加HAS結合骨架的分子(僅Fab部分為通常的抗體)。再者，本發明中的「抗體」亦可為多肽或異種聚合體的任一者。較佳的抗體為單株抗體、嵌合體抗體、人源化抗體、人類抗體、Fc融合(Fc-fusion)抗體，以及，及抗體片段等的低分子化抗體。

如本案說明書中所使用的「抗體」意指包含抗原結合部位的結合蛋白質。用語「結合部位」或「抗原結合部位」如本案說明書中使用地，表示抗原實際上結合的抗體分子的區域。用語「抗原結合部位」包含抗體重鏈可變域(VH)及抗體輕鏈可變域(VL)(VH/VL對)。

【0029】 「抗體片段」包含結合於完全抗體所結合的抗原之該完全抗體的一部分，意指該完全抗體以外的分子。抗體片段的例子，不被此等所限定，包含Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)$_2$、雙抗體(diabody)、線狀抗體、單鏈抗體分子(例如，scFv)、及由抗體片段所形成的多重特異性抗體。

【0030】 參照抗體與「結合於相同抗原決定基的抗體」是指，在競爭型免疫分析中、阻止上述參照抗體對於自身的抗原的結合50%以上的抗體，又反過來說，參照抗體為在競爭型免疫分析中、阻止前述抗體對於自身的抗原的結合50%

以上的抗體。在本案說明書中提供例示性的競爭型免疫反應。

【0031】 用語「嵌合體」抗體是指重鏈及/或輕鏈的一部分源由於特定的供給源或種，另一方面，重鏈及/或輕鏈的殘餘部分源由於相異的供給源或種之抗體。

【0032】 抗體的「類型(class)」是指抗體的重鏈所具備的恆定域或恆定區的類型。抗體有5種主要的類型：IgA，IgD，IgE，IgG，及IgM。且，此等之中有數種亦可進一步區分為子類(subclass)(isotype)。例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。對應於相異類型的免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為α、δ、ε、γ及μ。

【0033】 某種劑(例如，醫藥製劑)的「有效量」是指用於達到所希望的治療或預防的結果為有效的、必要的用量及經過必要時間的量。

【0034】 本案說明書中的用語「Fc區域」是用於定義至少包含恆定區的一部分的面疫球蛋白重鏈的C末端領域。此用語包含天然型序列的Fc區域及變異體Fc區域。在一態樣中，人類IgG重鏈Fc區域從Cys226、或Pro230延伸到重鏈的羧基末端為止。但是，Fc區域的C末端的離胺酸 (Lys447) 或甘胺酸-離胺酸(Gly446-Lys447)可存在、亦可不存在。本案說明書中若無特別限定，Fc區域或恆定區中的胺基酸殘基的編號是遵從Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD 1991 所記載的EU編號系統(也稱為EU索引(EU index))。

【0035】 「框架(framework)」或「FR」是指超可變區 (HVR) 殘基以外的可變域殘基。可變域的FR通常由4個FR域：FR1、FR2、FR3及FR4所形成。對應於此，HVR及FR的序列，通常於VH(或VL)以下列順序出現：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0036】 用語「全長抗體」、「完全抗體」及「全部抗體」在本案說明書

中能夠相互交換使用，指稱具有與天然型抗體構造實質上類似的構造，或是本案說明書中所定義的具有含有Fc區域重鏈的抗體。

【0037】 用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」能夠相互交換使用，是指導入外來核酸的細胞(包含如此的細胞的子細胞)。宿主細胞包含「轉形株(transformant)」及「轉形細胞」，此等包含初代的轉形細胞及不管繼代數的源由於該細胞之子細胞。子細胞與親細胞的核酸的內容亦可不完全相同，也可含有變異。本案說明書亦包含與初始的轉形細胞經篩選或選擇所使用之物具有相同機能或生物學活性的變異體子細胞。

【0038】 「人類抗體」是指由人類或人類細胞所產生的抗體或具備對應於人類抗體資源庫(repertoire)或使用其他的人類抗體編碼序列源由於非人類供給源的抗體的胺基酸序列的抗體。此人類抗體的定義明確地排除包含非人類的抗原結合殘基的人源化抗體。

【0039】 「人類一致框架(humen consensus framework)」是顯示人類免疫球蛋白VL或VH框架序列的選擇群中、最共通的胺基酸殘基的框架。通常，人類免疫球蛋白VL或VH序列是從可變域序列的子群(subgroup)中選擇。通常、序列的子群是Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3中的子群。在一態樣中，關於VL，子群是依照上述的Kabat等人的子群κ I。在一態樣中，關於VH，子群是依照上述Kabat等人的子群III。

【0040】 「人源化」抗體是指嵌合體抗體，含有非人類HVR由來的胺基酸殘基及人類FR由來的胺基酸殘基。在一態樣中，人源化抗體實質地全部包含至少1個、典型為2個的可變域，在該可變區中，全部的、或者實質上全部的HVR(例如CDR)是對應於非人類抗體之物，且全部的、或者實質上全部的FR對應於人類抗體之物。人源化抗體亦可任意地包含源由於人類抗體的抗體恆定區

的至少一部分。抗體(例如，非人類抗體)的「使人源化型態」是指經過人源化的抗體。

【0041】 本案說明書中所使用的用語「超可變區」或「HVR」包含序列為超可變(「互補決定區」或「CDR」(complementarity determining region))，及/或形成構造上決定的環(「超可變環」)，及/或抗原接觸殘基(「抗原接觸」)，是指抗體的可變域的各領域。通常，抗體包含6個HVR：在VH區3個(H1、H2、H3)，及在VL區3個(L1、L2、L3)。本案說明書中例示的HVR包含以下之物：

(a) 在胺基酸殘基26-32 (L1)，50-52 (L2)，91-96 (L3)，26-32 (H1)，53-55 (H2)，及96-101 (H3)處產生的超可變環 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))；

(b) 在胺基酸殘基24-34 (L1)，50-56 (L2)，89-97 (L3)，31-35b (H1)，50-65 (H2)， 及95-102 (H3)處產生的CDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) 在胺基酸殘基27c-36 (L1)，46-55 (L2)，89-96 (L3)，30-35b (H1)，47-58 (H2)，及93-101 (H3) 產生的抗原接觸 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))；以及，

(d) 包含HVR胺基酸殘基46-56 (L2)，47-56 (L2)，48-56 (L2)，49-56 (L2)，26-35 (H1)，26-35b (H1)，49-65 (H2)，93-102 (H3)，及94-102 (H3)，(a)，(b)，及/或(c)的組合。

未特別說明時，HVR殘基及可變域中的其他殘基(例如，FR殘基)在本案說明書中是遵從上述的Kabat等人的編號。

【0042】 「免疫偶聯物(immunoconjugate)」是將1個或複數個的異種分子偶聯的抗體 (異種分子，雖然不被此等所限定，包含細胞傷害劑)。

【0043】 「個體」或「被驗體」為哺乳動物。哺乳動物，包含但不限定飼養動物(例如，牛、綿羊、貓、狗、馬)、靈長類(例如，人類、及猴等的非人類靈長類)、兔子、以及齧齒類(例如，小鼠及大鼠)。在特定的態樣，個體或被驗體是人類。

【0044】 「經單離」抗體為從該物原本的環境成分分離之物。在一些態樣中，抗體利用例如，電泳(例如，SDS-PAGE，等電距焦(isoelectric focusing: IEF)，毛細管電泳)或層析儀(例如，離子交換或逆相HPLC)測定、被精製到95%或99%的純度。作為用於評價抗體的純度的方法的總論，可以參照例如Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。

【0045】 「經單離」核酸是指從該物原本的環境成分分離之核酸分子。經單離核酸包含通常含有該核酸分子的細胞中所含有的核酸分子、該核酸分子存在於染色體外或存在於與本來染色體上的位置相異的位置。

【0046】 「編碼結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體的經單離核酸」是指編碼抗體的重鏈及輕鏈(或其片段)的1個或複數個核酸分子，包含搭載於1個的載體(vector)或個別的載體的核酸分子，及存在於宿主細胞中的1個或複數個位置的核酸分子。

【0047】 本案說明書中的用語「單株抗體」是指從實質上均一的抗體集團所得到的抗體。亦即，構成該集團的每一個的抗體，除了產生的變異抗體(例如，含有自然產生的變異的變異抗體、或製造單株抗體製品中所發生的變異抗體。通常存在若干如此的變異體。)之外，結合於同一及/或相同抗原決定基。對照於典型地包含針對相異的決定基(抗原決定基)的相異抗體之多株抗體製品，單株抗體製品的各單株抗體是針對抗原上的單一的決定基。因此，修飾語「單株」是顯示「從實質上均一的抗體集團所得到之物」的抗體的特徵，不應解釋為藉由任何特定的方法而製造抗體。例如，根據本發明所使用的單株抗體為，包含但

不限定融合瘤法、重組DNA法、嗜菌體展示法、利用含有人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分基因轉殖動物的方法，藉由各式各樣的方法而製作，用於製作單株抗體的方法及其他的例示方法記載於本說明書中。

【0048】 「天然型抗體」是指天然產生的、伴隨有各種各樣的構造的免疫球蛋白分子。例如，天然型IgG抗體是由雙硫鍵結合的2個相同的輕鏈及2個相同的重鏈所構成的約150,000道爾頓的異四聚體醣蛋白質。由N末端向C末端，各重鏈具有可稱為可變重鏈域或重鏈可變域的可變區(VH)，接著接續3個恆定域(CH1，CH2，及CH3)。同樣地，由N末端朝向C末端，各輕鏈具有可稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域的可變區(VL)，接著接續恆定輕鏈 (CL) 域。抗體的輕鏈基於該恆定域的胺基酸序列，稱為kappa(κ)及lambda(λ)，可歸類於2種類型中的1種。

【0049】 用語「附件(仿單)」是指通常包含於治療用品的商用包裝中，包含關於該治療用品的使用、適應症、用法、用量、投予方法、併用療法、禁忌及/或警告等的資訊，用於作為使用說明書。

【0050】 對於參照多肽序列的「百分比(%) 胺基酸序列同一性」定義為參照多肽序列中的胺基酸殘基與相同的候補序列的中的胺基酸殘基的百分比，為了獲得最大的百分比序列同一性、將序列對準且如果必要插入空格後的、且任何保留的置換也不列入序列同一性的考慮。以決定百分比胺基酸序列同一性為目標的校準(alignment)能夠使用該技術領域的技術範圍內的種種方法，能夠藉由使用例如BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR) 軟體、或GENETYX(註冊商標)(GENETYX股份公司)等的，能夠公開獲得的電腦軟體而達到。本技術領域者為了能夠達到比對序列全長整體的最大的校準，能夠決定包含必要的演算法及用於獲得序列校準的適當地參數。

【0051】 ALIGN-2序列比對電腦程式是基因泰克公司(Genentech inc.)的著作，其原始碼與使用者用文件同時向美國著作權局提出，以美國著作權登記號

TXU510087登錄。ALIGN-2程式能夠向基因泰克公司(Genentech, Inc., South San Francisco, California)公開地購買，也可從原始碼編譯。ALIGN-2程式為了在ＵＮＩＸ操作系統上使用，包括Digital UNIX V 4.0 D而被編譯。全部的序列比對參數皆由ALIGN-2程式設定，不進行變更。

使用ALIGN-2進行胺基酸序列比對的情況時，給予的胺基酸序列A的對於給予的胺基酸序列B的同一或與其比對的%胺基酸序列同一性(或亦可解釋為對於給予的胺基酸序列B的同一或與其比對的具有或含有某%胺基酸序列同一性的給予的胺基酸序列A)是經由如下的方式計算：分式X/Y的100倍。在此，X是藉由序列校準程式ALIGN-2，該程式的A及B的校準中同一的作為一致而被評價的胺基酸殘基的數目，Y為B中的胺基酸殘基的全部數目。應可理解的是，當胺基酸序列A的長度與胺基酸序列B的長度不相等的情況時，A的對B的%胺基酸序列同一性與B的對A的%胺基酸序列同一性不相同。沒有特別說明時，本案說明書中所使用的全部的%胺基酸序列同一性的值是依照剛才的段落所述，使用ALIGN-2電腦程式所獲得。

【0052】 用語「醫藥製劑」是指一種製品，其為其中所含有的有效成分的生物學活性能夠有效的發揮的型態的製品，且不含有對於投予製劑的被驗體為無法容許的程度地有毒性的追加要素。

【0053】 「醫藥上容許的擔體」是指對被驗體為無毒、藥學製劑中的有效成分以外的成分。醫藥上容許的擔體，包括但不限於緩衝液、賦形劑、安定劑、或保存劑。

【0054】 在沒有特別說明時，本案說明書中的用語「FIX」、「FIXa」及「FX」是指從包含哺乳動物的任意的脊椎動物供給源的任意的天然型「FIX」、天然型「FIXa」及天然型「FX」，哺乳動物包含靈長類(例如，人類)及齧齒類(例如小鼠及大鼠)。此用語包含「全長」的未經修飾的「FIX」、「FIXa」及「FX」，

以及也包含經細胞中修飾(processing)的結果所產生的任何形態的「FIX」、「FIXa」及「FX」。此用語也包含自然產生的「FIX」、「FIXa」及「FX」的變異體，例如，剪接(splice)變異體、對偶基因變異體。

【0055】 本案說明書中所使用的「治療」(及其文法上的衍生用語，例如「進行治療」、「從事治療」等)是意味著企圖改變被治療個體的自然經過而進行臨床上的介入，能夠實施於預防、或臨床的病理的進程間。治療所希望的效果包含但不限定，防止疾病的發生或復發、症狀減輕、因疾病的任意的直接或間接的病理影響的減弱、防止轉移、減低疾病進展的速度、恢復或緩和疾病狀態及預後的寬解或改善。在一些態樣中，本發明的抗體可用於延遲疾病的發症或減緩疾病的進行。

【0056】 用語「可變區」或「可變域」是指參與抗體對抗原的結合，抗體的重鏈或輕鏈的分域(domain)。天然型抗體的重鏈及輕鏈的可變域(分別為VH及VL)通常具有類似的構造，各分域包含4個的保留框架領域 (FR) 及3個的超可變區(HVR)。(例如，參照Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)。)1個的VH或VL分域中，能夠給予充分的抗原結合特異性。進而，結合於某特定的抗原的抗體也可以從使用與該抗原結合的抗體的VH或VL分域、與各自的VL或VH分域為互補的分子庫篩選、單離。例如，參照Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993)； Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991) 。

【0057】 本案說明書中所使用的用語「載體(vector)」是指能夠增加與其連接的多1個核酸的核酸分子。此用語包含作為自我複製核酸構造的載體，及插入所導入的宿主細胞的基因組中的載體。某載體為能夠可操作地表現連接的核酸本身。此種載體在本案說明書中稱為「表現載體」。

【0058】 II．組成物及方法

在一面向中，本發明是部分基於具有FVIII輔因子機能替代活性的多重特異

性抗原結合分子之物。在特定的態樣中，提供結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。本發明的多重特異性抗原結合分子對於，例如，出血、伴隨出血的疾病，或起因於出血的疾病的治療是有用的。

【0059】 A·例示的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子

在一面向中，本發明提供結合於FIX及/或FIXa以及FX、經單離的多重特異性抗原結合分子。在特定的態樣中，前述多重特異性抗原結合分子是結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體，該雙重特異性抗體具有FVIII輔因子機能替代活性。

【0060】 結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體之ACE910(Emicizumab)是記載於專利文獻(WO 2012/067176)的以下的抗體。

其為第一多肽與第三多肽形成對，第二多肽與第四多肽形成對的雙重特異性抗體，第一多肽是包含序列編號：1、2、3(Q499的H鏈CDR)所記載的HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3的胺基酸序列的H鏈，第二多肽是包含序列編號：4、5、6(J327的H鏈CDR)所記載的HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3的胺基酸序列的H鏈，第三多肽與第四多肽是包含序列編號：7、8、9(L404的L鏈CDR)所記載的HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3的胺基酸序列的共通L鏈所形成的雙重特異性抗體。

更具體而言，是第一多肽與第三多肽形成對，第二多肽與第四多肽形成對的雙重特異性抗體，第一多肽是包含序列編號：45所記載的H鏈可變區的胺基酸序列的H鏈，第二多肽是包含序列編號：46所記載的H鏈可變區的胺基酸序列的H鏈及第三多肽及第四多肽是包含序列編號：47所記載的L鏈可變區的胺基酸序列的共通L鏈所形成的雙重特異性抗體。

更具體而言，是第一多肽與第三多肽形成對，第二多肽與第四多肽形成對的雙重特異性抗體，第一多肽是序列編號：10所記載的胺基酸序列所形成的H

鏈，第二多肽是序列編號：11所記載的胺基酸序列所形成的H鏈及第三多肽與第四多肽是序列編號：12所記載的共通L鏈所形成的雙重特異性抗體(Q499-z121/J327-z119/L404-k)。

【0061】 本發明的多重特異性抗原結合分子是包含結合於FIX及/或FIXa的第一抗原結合部位，及結合於FX的第二抗原結合部位，具有代替FVIII的機能之機能的多重特異性抗原結合分子，

前述第一抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，前述重鏈可變域(Q499)為含有序列編號1的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號2的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號3的胺基酸序列的HVR-H3，

前述輕鏈可變域(QNK131)為包含含有序列編號162的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號163的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號164的胺基酸序列的HVR-L3，且，

前述第二抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，前述重鏈可變域(J327)包含含有序列編號4的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號5的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號6的胺基酸序列的HVR-H3，

前述輕鏈可變域(JNL095)包含含有序列編號165的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號166的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號167的胺基酸序列的HVR-L3，

前述HVR的至少一個的HVR中，一以上的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，產生缺失，或被插入的多重特異性抗原結合分子。

【0062】 在特定的態樣中，本發明的多重特異性抗原結合分子是具有代替FVIII的機能的機能之多重特異性抗原結合分子。

此外，在別的態樣中，本發明的多重特異性抗原結合分子是與抗ACE910(Emicizumab)個體基因型(idiotype)抗體的反應性比ACE910(Emicizumab)

減少的多重特異性抗原結合分子。在此「與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性比ACE910(Emicizumab)減少」是指，使用實施例1所記載的方法、測定抗特應抗體與標記化ACE910的結合強度(%)的情況時，測定對象抗體的濃度為100 μg/mL時，較佳為減少10%以上、進而較佳為20%以上、進而較佳為減少30%以上。

此外，在其他的態樣中，前述多重特異性抗原結合分子是與ACE910(Emicizumab)相比，FVIII輔因子機能替代活性增強，即使較低的抗體濃度也具有高的活性的多重特異性抗原結合分子。

此外，在其他的態樣中，前述多重特異性抗原結合分子是實質上不具FIX活性化抑制活性，且與ACE910(Emicizumab)相比、FVIII輔因子機能替代活性上升的多重特異性抗原結合分子。在此，「實質上不具FIX活性化抑制活性」是指使用實施例所示的方法測定OD值的情況時，與對照組的OD值相比，OD值的減少為0.025以內，較佳為0.02以內，進而較佳為0.01以內。

【0063】 做為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第一抗原結合部位的重鏈可變域是從上述的第一抗原結合部位的重鏈可變域中、依照Kabat編號為31號、34號、97號、98號，、100號、100a號、100b號及100e號的胺基酸殘基所選擇的至少一個胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的第一抗原結合部位的重鏈可變域。

做為一個態樣，本發明的第一抗原結合部位的輕鏈可變域是從前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號為26號、27號、30號、31號、32號、53號、55號、92號、93號、95號及96號的胺基酸殘基所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換或被插入的第一抗原結合部位的輕鏈可變域。

做為一個態樣，本發明的第二抗原結合部位的重鏈可變域是從上述的第二抗原結合部位的重鏈可變域中依照Kabat編號為31號、51號、56號、57號、59號、

61號、62號、65號及102號的胺基酸殘基所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換的第二抗原結合部位的重鏈可變域。

做為一個態樣，本發明的第二抗原結合部位的輕鏈可變域是從上述的第二抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號為24號、26號、27號、29號、30號、31號、32號、50號、92號、94號、95號、95a號及96號的胺基酸殘基所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的第二抗原結合部位的輕鏈可變域。

【0064】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子是，

前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，從依照Kabat編號為31號、34號、97號、98號、100號、100a號、100b號及100e號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，從依照Kabat編號為26號、27號、30號、31號、32號、53號、55號、92號、93號、95號及96號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換或被插入，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，從依照Kabat編號為31號、51號、56號、57號、59號、61號、62號、65號及102號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，從依照Kabat編號為24號、26號、27號、29號、30號、31號、32號、50號、92號、94號、95號、95a號及96號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的多重特異性抗原結合分子。

【0065】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第一抗原結合部位的重鏈可變域為上述的第一抗原結合部位的重鏈可變域中，依照Kabat編號31號的胺基酸殘基為組胺酸，34號的胺基酸殘基為丙胺酸，97號的胺基酸殘

基為天冬胺酸，98號的胺基酸殘基為絲胺酸，100號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，100a號的胺基酸殘基為天冬胺酸或缺失，100b號的胺基酸殘基為丙胺酸或組胺酸，或100e號的胺基酸殘基為組胺酸或異白胺酸的第一抗原結合部位的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的第一抗原結合部位的輕鏈可變域為前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號26號的胺基酸殘基為蘇胺酸，27號的胺基酸殘基為精胺酸，30號的胺基酸殘基為精胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，53號的胺基酸殘基為精胺酸，55號的胺基酸殘基為麩胺酸，92號的胺基酸殘基為精胺酸，93號的胺基酸殘基為絲胺酸或天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為脯胺酸，或96號的胺基酸殘基為甘胺酸的第一抗原結合部位的輕鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的第二抗原結合部位的重鏈可變域為上述的第二抗原結合部位的重鏈可變域中，依照Kabat編號31號的胺基酸殘基為天冬醯胺、麩醯胺或組胺酸，51號的胺基酸殘基為絲胺酸，56號的胺基酸殘基為蘇胺酸或精胺酸，57號的胺基酸殘基為纈胺酸，59號的胺基酸殘基為絲胺酸，61號的胺基酸殘基為精胺酸，62號的胺基酸殘基為離胺酸，65號的胺基酸殘基為天冬醯胺或麩醯胺，或102號的胺基酸殘基為纈胺酸的第二抗原結合部位的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的第二抗原結合部位的輕鏈可變域為上述的第二抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號24號的胺基酸殘基為蘇胺酸，26號的胺基酸殘基為麩胺酸，27號的胺基酸殘基為麩醯胺，29號的胺基酸殘基為絲胺酸，30號的胺基酸殘基為麩醯胺、絲胺酸或麩胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為麩醯胺或麩胺酸，50號的胺基酸殘基為麩醯胺，92號的胺基酸殘基為丙胺酸，94號的胺基酸殘基為天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為天冬胺酸或丙胺酸，95a號的胺基酸殘基為酪胺酸或缺失，或96號的胺基酸殘基

為蘇胺酸的第二抗原結合部位的輕鏈可變域。

【0066】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子是，

前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中依照Kabat編號31號的胺基酸殘基為組胺酸，34號的胺基酸殘基為丙胺酸，97號的胺基酸殘基為天冬胺酸，98號的胺基酸殘基為絲胺酸，100號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，100a號的胺基酸殘基為天冬胺酸或缺失，100b號的胺基酸殘基為丙胺酸或組胺酸，或100e號的胺基酸殘基為組胺酸或異白胺酸，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號26號的胺基酸殘基為蘇胺酸，27號的胺基酸殘基為精胺酸，30號的胺基酸殘基為精胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，53號的胺基酸殘基為精胺酸，55號的胺基酸殘基為麩胺酸，92號的胺基酸殘基為精胺酸，93號的胺基酸殘基為絲胺酸或天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為脯胺酸，或96號的胺基酸殘基為甘胺酸，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中依照Kabat編號31號的胺基酸殘基為天冬醯胺、麩醯胺或組胺酸，51號的胺基酸殘基為絲胺酸，56號的胺基酸殘基為蘇胺酸或精胺酸，57號的胺基酸殘基為纈胺酸，59號的胺基酸殘基為絲胺酸，61號的胺基酸殘基為精胺酸，62號的胺基酸殘基為離胺酸，65號的胺基酸殘基為天冬醯胺或麩醯胺，或102號的胺基酸殘基為纈胺酸，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號24號的胺基酸殘基為蘇胺酸，26號的胺基酸殘基為麩胺酸，27號的胺基酸殘基為麩醯胺，29號的胺基酸殘基為絲胺酸，30號的胺基酸殘基為麩醯胺、絲胺酸或麩胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為麩醯胺或麩胺酸，50號的胺基酸殘基為麩醯胺，92號的胺基酸殘基為丙胺酸，94號的胺基酸殘基為天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為天冬胺酸或丙胺酸，95a號的胺基酸殘基為酪胺酸或缺失，或96

號的胺基酸殘基為蘇胺酸，多重特異性抗原結合分子。

【0067】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第一抗原結合部位的重鏈可變域是包含，

1)含有序列編號168的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號169的胺基酸序列的HVR-H2，序列編號170的胺基酸序列的HVR-H3(QH01)；

2)含有序列編號171的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號172的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號173的胺基酸序列的HVR-H3(QH02)；

3)含有序列編號174的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號175的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號176的胺基酸序列的HVR-H3(QH03)；

4)含有序列編號177的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號178的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號179的胺基酸序列的HVR-H3(QH04)；

5)含有序列編號180的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號181的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號182的胺基酸序列的HVR-H3(QH06)；或

6)含有序列編號183的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號184的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號185的胺基酸序列的HVR-H3(QH07)的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第一抗原結合部位的輕鏈可變域是包含，

1)含有序列編號186的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號187的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號188的胺基酸序列的HVR-L3(QL21)；

2)含有序列編號189的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號190的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號191的胺基酸序列的HVR-L3(QL22)；

3)含有序列編號192的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號193的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號194的胺基酸序列的HVR-L3(QL23)；

4)含有序列編號195的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號196的胺基酸序

列的HVR-L2，含有序列編號197的胺基酸序列的HVR-L3(QL24)；

5)含有序列編號198的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號199的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號200的胺基酸序列的HVR-L3(QL25)；

6)含有序列編號201的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號202的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號203的胺基酸序列的HVR-L3(QL26)；

7)含有序列編號204的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號205的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號206的胺基酸序列的HVR-L3(QL28)；

8) 含有序列編號207的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號208的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號209的胺基酸序列的HVR-L3(QL29)；

9) 含有序列編號210的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號211的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號212的胺基酸序列的HVR-L3(QL30)；

10) 含有序列編號213的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號214的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號215的胺基酸序列的HVR-L3(QL31)；

11) 含有序列編號216的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號217的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號218的胺基酸序列的HVR-L3(QL32)；或

12) 含有序列編號219的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號220的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號221的胺基酸序列的HVR-L3(QL33)的輕鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第二抗原結合部位的重鏈可變域是包含，

1) 含有序列編號222的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號223的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號224的胺基酸序列的HVR-H3(JH01)；

2) 含有序列編號225的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號226的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號227的胺基酸序列的HVR-H3(JH02)；

3) 含有序列編號228的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號229的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號230的胺基酸序列的HVR-H3(JH03)；

4) 含有序列編號231的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號232的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號233的胺基酸序列的HVR-H3(JH04)；

5) 含有序列編號234的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號235的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號236的胺基酸序列的HVR-H3(JH05)；

6) 含有序列編號237的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號238的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號239的胺基酸序列的HVR-H3(JH06)；

7) 含有序列編號240的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號241的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號242的胺基酸序列的HVR-H3(JH07)；

8) 含有序列編號243的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號244的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號245的胺基酸序列的HVR-H3(JH08)；

9) 含有序列編號246的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號247的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號248的胺基酸序列的HVR-H3(JH09)；

10) 含有序列編號249的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號250的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號251的胺基酸序列的HVR-H3(JH10)；或

11) 含有序列編號252的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號253的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號254的胺基酸序列的HVR-H3(JH11)的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第二抗原結合部位的輕鏈可變域是包含，

1) 含有序列編號255的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號256的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號257的胺基酸序列的HVR-L3(JL01)；

2) 含有序列編號258的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號259的胺基酸序

列的HVR-L2，含有序列編號260的胺基酸序列的HVR-L3(JL02)；

3) 含有序列編號261的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號262的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號263的胺基酸序列的HVR-L3(JL03)；

4) 含有序列編號264的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號265的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號266的胺基酸序列的HVR-L3(JL04)；

5) 含有序列編號267的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號268的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號269的胺基酸序列的HVR-L3(JL05)；

6) 含有序列編號270的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號271的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號272的胺基酸序列的HVR-L3(JL06)；

7) 含有序列編號273的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號274的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號275的胺基酸序列的HVR-L3(JL07)；

8) 含有序列編號276的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號277的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號278的胺基酸序列的HVR-L3(JL08)；

9) 含有序列編號279的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號280的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號281的胺基酸序列的HVR-L3(JL09)；

10) 含有序列編號282的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號283的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號284的胺基酸序列的HVR-L3(JL10)；或

11) 含有序列編號285的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號286的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號287的胺基酸序列的HVR-L3(JL11)的輕鏈可變域。

【0068】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子為前述第一抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，

重鏈可變域中包含

1)含有序列編號168的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號169的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號170的胺基酸序列的HVR-H3(QH01)；

2)含有序列編號171的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號172的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號173的胺基酸序列的HVR-H3(QH02)；

3)含有序列編號174的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號175的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號176的胺基酸序列的HVR-H3(QH03)；

4)含有序列編號177的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號178的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號179的胺基酸序列的HVR-H3(QH04)；

5)含有序列編號180的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號181的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號182的胺基酸序列的HVR-H3(QH06)；或

6)含有序列編號183的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號184的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號185的胺基酸序列的HVR-H3(QH07)，且

輕鏈可變域中包含，

1)含有序列編號186的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號187的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號188的胺基酸序列的HVR-L3(QL21)；

2)含有序列編號189的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號190的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號191的胺基酸序列的HVR-L3(QL22)；

3)含有序列編號192的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號193的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號194的胺基酸序列的HVR-L3(QL23)；

4)含有序列編號195的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號196的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號197的胺基酸序列的HVR-L3(QL24)；

5)含有序列編號198的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號199的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號200的胺基酸序列的HVR-L3(QL25)；

6)含有序列編號201的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號202的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號203的胺基酸序列的HVR-L3(QL26)；

7)含有序列編號204的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號205的胺基酸序

列的HVR-L2，含有序列編號206的胺基酸序列的HVR-L3(QL28)；

8)含有序列編號207的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號208的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號209的胺基酸序列的HVR-L3(QL29)；

9)含有序列編號210的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號211的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號212的胺基酸序列的HVR-L3(QL30)；

10)含有序列編號213的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號214的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號215的胺基酸序列的HVR-L3(QL31)；

11)含有序列編號216的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號217的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號218的胺基酸序列的HVR-L3(QL32)；或

12)含有序列編號219的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號220的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號221的胺基酸序列的HVR-L3(QL33)，且，

前述第二抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，

重鏈可變域中包含

1)含有序列編號222的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號223的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號224的胺基酸序列的HVR-H3(JH01)；

2)含有序列編號225的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號226的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號227的胺基酸序列的HVR-H3(JH02)；

3)含有序列編號228的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號229的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號230的胺基酸序列的HVR-H3(JH03)；

4)含有序列編號231的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號232的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號233的胺基酸序列的HVR-H3(JH04)；

5)含有序列編號234的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號235的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號236的胺基酸序列的HVR-H3(JH05)；

6)含有序列編號237的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號238的胺基酸序

列的HVR-H2，含有序列編號239的胺基酸序列的HVR-H3(JH06)；

7)含有序列編號240的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號241的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號242的胺基酸序列的HVR-H3(JH07)；

8)含有序列編號243的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號244的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號245的胺基酸序列的HVR-H3(JH08)；

9)含有序列編號246的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號247的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號248的胺基酸序列的HVR-H3(JH09)；

10)含有序列編號249的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號250的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號251的胺基酸序列的HVR-H3(JH10)；或

11)含有序列編號252的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號253的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號254的胺基酸序列的HVR-H3(JH11)，且

輕鏈可變域中包含，

1)含有序列編號255的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號256的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號257的胺基酸序列的HVR-L3(JL01)；

2)含有序列編號258的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號259的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號260的胺基酸序列的HVR-L3(JL02)；

3)含有序列編號261的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號262的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號263的胺基酸序列的HVR-L3(JL03)；

4)含有序列編號264的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號265的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號266的胺基酸序列的HVR-L3(JL04)；

5)含有序列編號267的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號268的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號269的胺基酸序列的HVR-L3(JL05)；

6)含有序列編號270的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號271的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號272的胺基酸序列的HVR-L3(JL06)；

7)含有序列編號273的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號274的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號275的胺基酸序列的HVR-L3(JL07)；

8)含有序列編號276的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號277的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號278的胺基酸序列的HVR-L3(JL08)；

9)含有序列編號279的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號280的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號281的胺基酸序列的HVR-L3(JL09)；

10)含有序列編號282的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號283的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號284的胺基酸序列的HVR-L3(JL10)；或

11)含有序列編號285的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號286的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號287的胺基酸序列的HVR-L3(JL11)，的多重特異性抗原結合分子。

【0069】 作為本發明的一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子是包含結合於第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的第一抗原結合部位，及結合於第X凝血因子的第二抗原結合部位，具有代替第VIII凝血因子機能之機能的多重特異性抗原結合分子，

前述第1抗原結合部位包含序列編號45的重鏈可變域(Q499)及序列編號13的輕鏈可變域(QNK131)，且，前述第2的抗原結合部位包含序列編號46的重鏈可變域(J327)及序列編號31的輕鏈可變域(JNL095)，前述重鏈可變域或前述輕鏈可變域的至少一個的可變域中一以上的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的多重特異性抗原結合分子。

【0070】 作為一個態樣，本發明的第一抗原結合部位的重鏈可變域為，前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，從依照Kabat編號為31號、34號、39號、97號、98號、100號、100a號、100b號及100e號的胺基酸殘基所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的第一抗原結合部位的輕鏈可變域為，前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，從依照Kabat編號為26號、27號、30號、31號、32號、38號、45號、53號、55號、60號、70號、76號、79號、80號、83號、85號、92號、93號、95號及96號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換或被插入的輕鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的第二抗原結合部位的重鏈可變域為，前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，從依照Kabat編號為28號、31號、39號、51號、56號、57號、59號、61號、62號、65號、67號、73號、82b號及102號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的第二抗原結合部位的輕鏈可變域為，前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，從依照Kabat編號為3號、8號、15號、24號、26號、27號、29號、30號、31號、32號、38號、48號、49號、50號、79號、92號、94號、95號、95a號及96號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的輕鏈可變域。

【0071】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子為，

前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，從依照Kabat編號為31號、34號、39號、97號、98號、100號、100a號、100b號及100e號的胺基酸殘基所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，從依照Kabat編號為26號、27號、30號、31號、32號、38號、45號、53號、55號、60號、70號、76號、79號、80號、83號、85號、92號、93號、95號及96號的胺基酸殘基所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換或被插入，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，從依照Kabat編號為28號、31號、39號、51號、56號、57號、59號、61號、62號、65號、67號、73號、82b號及102

號的胺基酸殘基中所選擇的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，從依照Kabat編號為3號、8號、15號、24號、26號、27號、29號、30號、31號、32號、38號、48號、49號、50號、79號、92號、94號、95號、95a號及96號的胺基酸殘基中所選的至少一個的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，或產生缺失的多重特異性抗原結合分子。

【0072】 在一個態樣中，本發明的第一抗原結合部位的重鏈可變域為，在前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，依照Kabat編號為31號的胺基酸殘基為組胺酸，34號的胺基酸殘基為丙胺酸，39號的胺基酸殘基為麩胺酸，97號的胺基酸殘基為天冬胺酸，98號的胺基酸殘基為絲胺酸，100號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，100a號的胺基酸殘基為天冬胺酸或缺失，100b號的胺基酸殘基為丙胺酸或組胺酸，或100e號的胺基酸殘基為組胺酸或異白胺酸的重鏈可變域。

在一個態樣中，本發明的第一抗原結合部位的輕鏈可變域為，在前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中，依照Kabat編號為26號的胺基酸殘基為蘇胺酸，在27號的胺基酸殘基為為精胺酸，30號的胺基酸殘基為精胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，38號的胺基酸殘基為離胺酸，45號的胺基酸殘基為麩胺酸，53號的胺基酸殘基為精胺酸，55號的胺基酸殘基為麩胺酸，60號的胺基酸殘基為天冬胺酸，70號的胺基酸殘基為天冬胺酸，76號的胺基酸殘基為天冬醯胺，79號的胺基酸殘基為麩胺酸，80號的胺基酸殘基為脯胺酸或丙胺酸，83號的胺基酸殘基為甲硫胺酸或丙胺酸，85號的胺基酸殘基為蘇胺酸，92號的胺基酸殘基為精胺酸，93號的胺基酸殘基為絲胺酸或天冬胺酸，95號的胺基酸殘基脯胺酸，或96號的胺基酸殘基為甘胺酸的輕鏈可變域。

在一個態樣中，本發明的第二抗原結合部位的重鏈可變域為，在前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中，依照Kabat編號為28號的胺基酸殘基為麩胺酸，

31號的胺基酸殘基為天冬醯胺、麩醯胺或組胺酸，39號的胺基酸殘基為離胺酸，51號的胺基酸殘基為絲胺酸，56號的胺基酸殘基為蘇胺酸或精胺酸，57號的胺基酸殘基為纈胺酸，59號的胺基酸殘基為絲胺酸，61號的胺基酸殘基為精胺酸，62號的胺基酸殘基為離胺酸，65號的胺基酸殘基為天冬醯胺或麩醯胺，67號的胺基酸殘基為白胺酸，73號的胺基酸殘基為異白胺酸，82b號的胺基酸殘基為麩胺酸或102號的胺基酸殘基為纈胺酸的重鏈可變域。

在一個態樣中，本發明的第二抗原結合部位的輕鏈可變域為，在前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中，依照Kabat編號為3號的胺基酸殘基為麩胺酸，8號的胺基酸殘基為脯胺酸，15號的胺基酸殘基為白胺酸，24號的胺基酸殘基為蘇胺酸，26號的胺基酸殘基為麩胺酸，27號的胺基酸殘基為麩醯胺，29號的胺基酸殘基為絲胺酸，30號的胺基酸殘基為麩醯胺、絲胺酸或麩胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為麩醯胺或麩胺酸，38號的胺基酸殘基為麩胺酸，48號的胺基酸殘基為異白胺酸，49號的胺基酸殘基為酪胺酸，50號的胺基酸殘基為麩醯胺，79號的胺基酸殘基為麩胺酸，92號的胺基酸殘基為丙胺酸，94號的胺基酸殘基為天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為天冬胺酸或丙胺酸，95a號的胺基酸殘基為酪胺酸或缺失，或96號的胺基酸殘基為蘇胺酸的輕鏈可變域。

【0073】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子為，

前述第一抗原結合部位的重鏈可變域中，依照Kabat編號為31號的胺基酸殘基為組胺酸，34號的胺基酸殘基為丙胺酸，39號的胺基酸殘基為麩胺酸，97號的胺基酸殘基為天冬胺酸，98號的胺基酸殘基為絲胺酸，100號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，100a號的胺基酸殘基為天冬胺酸或缺失，100b號的胺基酸殘基為丙胺酸或組胺酸，或100e號的胺基酸殘基為組胺酸或異白胺酸，

前述第一抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號為26號的胺基酸殘基

為蘇胺酸，27號的胺基酸殘基為精胺酸，30號的胺基酸殘基為精胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為天冬胺酸或麩胺酸，38號的胺基酸殘基為離胺酸，45號的胺基酸殘基為麩胺酸，53號的胺基酸殘基為精胺酸，55號的胺基酸殘基為麩胺酸，60號的胺基酸殘基為天冬胺酸，70號的胺基酸殘基為天冬胺酸，76號的胺基酸殘基為天冬醯胺，79號的胺基酸殘基為麩胺酸，80號的胺基酸殘基為脯胺酸或丙胺酸，83號的胺基酸殘基為甲硫胺酸或丙胺酸，85號的胺基酸殘基為蘇胺酸，92號的胺基酸殘基為精胺酸，93號的胺基酸殘基為絲胺酸或天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為脯胺酸，或96號的胺基酸殘基為甘胺酸，

前述第二抗原結合部位的重鏈可變域中依照Kabat編號為28號的胺基酸殘基為麩胺酸，31號的胺基酸殘基為天冬醯胺、麩醯胺或組胺酸，39號的胺基酸殘基為離胺酸，51號的胺基酸殘基為絲胺酸，56號的胺基酸殘基為蘇胺酸或精胺酸，57號的胺基酸殘基為纈胺酸，59號的胺基酸殘基為絲胺酸，61號的胺基酸殘基為精胺酸，62號的胺基酸殘基為離胺酸，65號的胺基酸殘基為天冬醯胺或麩醯胺，67號的胺基酸殘基為白胺酸，73號的胺基酸殘基為異白胺酸，82b號的胺基酸殘基為麩胺酸或102號的胺基酸殘基為纈胺酸，

前述第二抗原結合部位的輕鏈可變域中依照Kabat編號為3號的胺基酸殘基為麩胺酸，8號的胺基酸殘基為脯胺酸，15號的胺基酸殘基為白胺酸，24號的胺基酸殘基為蘇胺酸，26號的胺基酸殘基為麩胺酸，27號的胺基酸殘基為麩醯胺，29號的胺基酸殘基為絲胺酸，30號的胺基酸殘基為麩醯胺、絲胺酸或麩胺酸，31號的胺基酸殘基為精胺酸，32號的胺基酸殘基為麩醯胺或麩胺酸，38號的胺基酸殘基為麩胺酸，48號的胺基酸殘基為異白胺酸，49號的胺基酸殘基為酪胺酸，50號的胺基酸殘基為麩醯胺，79號的胺基酸殘基為麩胺酸，92號的胺基酸殘基為丙胺酸，94號的胺基酸殘基為天冬胺酸，95號的胺基酸殘基為天冬胺酸

或丙胺酸，95a號的胺基酸殘基為酪胺酸或缺失，或96號的胺基酸殘基為蘇胺酸，的多重特異性抗原結合分子。

【0074】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第一抗原結合部位的重鏈可變域為包含序列編號56，序列編號57，序列編號58，序列編號59，或序列編號60所記載的胺基酸序列的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第一抗原結合部位的輕鏈可變域為包含序列編號61，序列編號62，序列編號63，序列編號64，序列編號65，序列編號66，序列編號67，序列編號68，序列編號69，序列編號70，序列編號71或序列編號72所記載的胺基酸序列的輕鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第二抗原結合部位的重鏈可變域包含序列編號73，序列編號74，序列編號75，序列編號76，序列編號77，序列編號78，序列編號79，序列編號80，序列編號81，序列編號82或序列編號83所記載的胺基酸序列的重鏈可變域。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的第二抗原結合部位的輕鏈可變域包含序列編號84，序列編號85，序列編號86，序列編號87，序列編號88，序列編號89，序列編號90，序列編號91，序列編號92，序列編號93或序列編號94所記載的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0075】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子為下述的多重特異性抗原結合分子，前述第1抗原結合部位包含，

序列編號56，序列編號57，序列編號58，序列編號59，或序列編號60的重鏈可變域(QH)，及

序列編號61，序列編號62，序列編號63，序列編號64，序列編號65，序列編號66，序列編號67，序列編號68，序列編號69，序列編號70，序列編號71或序列編號72的輕鏈可變域(QL)，且，

前述第2的抗原結合部位包含，

序列編號73，序列編號74，序列編號75，序列編號76，序列編號77，序列編號78，序列編號79，序列編號80，序列編號81，序列編號82或序列編號83的重鏈可變域(JH)，及

序列編號84，序列編號85，序列編號86，序列編號87，序列編號88，序列編號89，序列編號90，序列編號91，序列編號92，序列編號93或序列編號94的輕鏈可變域(JL)。

【0076】 作為一個態樣，本發明提供包含結合於FIX及/或FIXa的第一抗體重鏈可變域及抗體輕鏈可變域，以及結合於FX的第二抗體重鏈可變域及抗體輕鏈可變域，以下的(a)～(v)中任一所記載的多重特異性抗原結合分子。

(a)包含含有序列編號56所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號61所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH01/QL21//JH01/JL01)；

(b) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH01/JL01)；

(c) 包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號63所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH03/QL23//JH02/JL02)；

(d) 包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號64所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記

載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH03/QL24//JH02/JL02)；

(e) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號75所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號86所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH03/JL03)；

(f) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號76所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號87所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH04/JL04)；

(g) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH02/QL22//JH02/JL02)；

(h) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號65所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL25//JH02/JL02)；

(i) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL26//JH02/JL02)；

(j) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記

載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL26//JH05/JL05)；

(k) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL28//JH05/JL05)；

(l) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL28//JH06/JL06)；

(m) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL29//JH05/JL05)；

(n) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL29//JH06/JL06)；

(o) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL30//JH07/JL07)；

(p) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號70所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號80所記

載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號91所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH04/QL31//JH08/JL08)；

(q) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL32//JH07/JL07)；

(r) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號81所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號92所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL32//JH09/JL09)；

(s) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號82所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號93所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH06/QL30//JH10/JL10)；

(t) 包含含有序列編號105所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號72所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號83所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號94所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的多重特異性抗原結合分子(QH07/QL33//JH11/JL11)；

(u)結合於與(a)～(t)中任一個的抗體所辨認的FIX及/或FIXa中的抗原決定基以及FX中的抗原決定基的雙方為相同的抗原決定基的多重特異性抗原結合分子；

(v)對於對(a)～(t)中任一個的抗體所辨認的FIX及/或FIXa中的抗原決定基以及FX中的抗原決定基的結合、分別競爭的多重特異性抗原結合分子。

【0077】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的重鏈恆定區

是包含序列編號118，或序列編號119所記載的胺基酸序列的重鏈恆定區。

作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子的輕鏈恆定區是包含序列編號100，或序列編號102所記載的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0078】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子是包含:前述第1抗原結合部位含有以下的(1)或(2)的恆定區，且，前述第2的抗原結合部位包含與前述第1抗原結合部位所包含的恆定區為相異的以下的(1)或(2)的恆定區的多重特異性抗原結合分子。

(1)作為重鏈恆定區之序列編號119及做為輕鏈恆定區之序列編號100

(2)作為重鏈恆定區之序列編號118及做為輕鏈恆定區之序列編號102

【0079】 作為一個態樣，本發明的多重特異性抗原結合分子是多重特異性抗體。再者，作為其他的一個態樣，本發明的多重特異性抗體是雙重特異性抗體。

【0080】 作為一個態樣，本發明提供包含結合於FIX及/或FIXa的第一抗體重鏈可變域及抗體輕鏈可變域，以及結合於FX的第二抗體重鏈可變域及抗體輕鏈可變域，以下的(a)～(v)中任一所記載的雙重特異性抗體。

(a) 包含含有序列編號56所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號61所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH01/QL21//JH01/JL01)；

(b) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號73所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號84所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH01/JL01)；

(c) 包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有

序列編號63所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH03/QL23//JH02/JL02)；

(d) 包含含有序列編號58所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號64所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH03/QL24//JH02/JL02)；

(e) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號75所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號86所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH03/JL03)；

(f) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號76所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號87所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH04/JL04)；

(g) 包含含有序列編號57所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號62所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH02/QL22//JH02/JL02)；

(h) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號65所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL25//JH02/JL02)；

(i) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有

序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號74所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號85所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL26//JH02/JL02)；

(j) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號66所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL26//JH05/JL05)；

(k) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL28//JH05/JL05)；

(l) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號67所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL28//JH06/JL06)；

(m) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號77所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號88所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL29//JH05/JL05)；

(n) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號68所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號78所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號89所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL29//JH06/JL06)；

(o) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有

序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL30//JH07/JL07)；

(p) 包含含有序列編號59所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號70所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號80所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號91所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH04/QL31//JH08/JL08)；

(q) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號79所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號90所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL32//JH07/JL07)；

(r) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號71所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號81所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號92所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL32//JH09/JL09)；

(s) 包含含有序列編號60所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號69所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號82所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號93所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH06/QL30//JH10/JL10)；

(t) 包含含有序列編號105所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈可變域，含有序列編號72所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈可變域，含有序列編號83所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈可變域，及含有序列編號94所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈可變域的雙重特異性抗體。(QH07/QL33//JH11/JL11)；

(u)結合於與(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX

凝血因子中的抗原決定基及第X凝血因子中的抗原決定基的雙方為相同的抗原決定基的雙重特異性抗體；

(v)對於對(a)～(t)中任一的抗體所辨認的第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子中的抗原決定基及第X凝血因子中的抗原決定基的結合、分別競爭的雙重特異性抗體。

【0081】 作為一個態樣，本發明提供包含結合於FIX及/或FIXa的第一抗體重鏈及抗體輕鏈，以及結合於FX的第二抗體重鏈及抗體輕鏈，以下的(a)～(v)中任一所記載的雙重特異性抗體。

(a) 包含含有序列編號120所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號126所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號138所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號149所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH01/QL21//JH01/JL01)；

(b) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號138所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號149所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH01/JL01)；

(c) 包含含有序列編號122所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號128所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH03/QL23//JH02/JL02)；

(d) 包含含有序列編號122所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號129所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH03/QL24//JH02/JL02)；

(e) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號140所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號151所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH03/JL03)；

(f) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號141所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號152所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH04/JL04)；

(g) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH02/QL22//JH02/JL02)；

(h) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號130所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL25//JH02/JL02)；

(i) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號131所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL26//JH02/JL02)；

(j) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號131所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL26//JH05/JL05)；

(k) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號132所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL28//JH05/JL05)；

(l) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號132所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號143所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號154所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL28//JH06/JL06)；

(m) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號133所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL29//JH05/JL05)；

(n) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號133所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號143所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號154所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL29//JH06/JL06)；

(o) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號134所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號144所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號155所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL30//JH07/JL07)；

(p) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號135所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號145所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號156所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH04/QL31//JH08/JL08)；

(q) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號136所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號144所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號155所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL32//JH07/JL07)；

(r) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號136所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號146所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號157所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL32//JH09/JL09)；

(s) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號134所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號147所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號158所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH06/QL30//JH10/JL10)；

(t) 包含含有序列編號125所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號137所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號148所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號159所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體(QH07/QL33//JH11/JL11)；

(u)結合於與(a)～(t)中任一的抗體所辨認的FIX及/或FIXa中的抗原決定基及FX中的抗原決定基的雙方為相同的抗原決定基的雙重特異性抗體；

(v)對於對(a)～(t)中任一的抗體所辨認的FIX及/或FIXa中的抗原決定基及FX中的抗原決定基的結合，分別為競爭的雙重特異性抗體。

【0082】 作為一個態樣，本發明亦提供下述多重特異性抗原結合分子，其為包含結合於第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的第一抗原結合部位，及結合於第X凝血因子的第二抗原結合部位，具有代替第VIII凝血因子機能之機能的多重特異性抗原結合分子，

前述第一抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，前述重鏈可變域(Q499)包含含有序列編號1的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號2的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號3的胺基酸序列的HVR-H3，

前述輕鏈可變域(QNK131)包含含有序列編號162的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號163的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號164的胺基酸序列的HVR-L3，且，

前述第二抗原結合部位包含重鏈可變域及輕鏈可變域，前述重鏈可變域(J327)包含含有序列編號4的胺基酸序列的HVR-H1，含有序列編號5的胺基酸序列的HVR-H2，含有序列編號6的胺基酸序列的HVR-H3，

前述輕鏈可變域(JNL095)包含含有序列編號165的胺基酸序列的HVR-L1，含有序列編號166的胺基酸序列的HVR-L2，含有序列編號167的胺基酸序列的HVR-L3。

【0083】 在特定的態樣中，前述(a)～(v)中抗體是具有代替FVIII機能之機能的抗體。

此外，在其他的態樣中，前述(a)～(v)中抗體是與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性與ACE910(Emicizumab)相比為減少的抗體。在此「與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性與ACE910(Emicizumab)相比為減少」是指，使用本案說明書中所記載的方法、測定抗特應抗體與標記化ACE910的結合強度(%)的情況時，被測物質以100 μg/mL的濃度添加時，較佳為減少10%以上、進而較佳為20%以上、進而較佳為減少30%以上。

能夠施行例如以下的方法取得抗ACE910特應抗體。將ACE910(Emicizumab)的辨認FIX(a)的Q499/L404的 $F(ab')_2$以及辨認FX的J327/L404的 $F(ab')_2$投予至兔子，獲得抗Q499/L404 $F(ab')_2$兔子血清及抗J327/L404 $F(ab')_2$兔子血清。藉由將此等血清的硫酸銨分畫通過人類IgG結合管柱以除去人類IgG 反應性抗體。

接著，使用Q499/L404(或J327/L404)結合管柱進行親和性精製後，經由J327/L404(或Q499/L404)結合管柱進行J327/L404(或Q499/L404)的反應性抗體的除去處理，得到特異地結合於Q499/L404(或J327/L404)的多株的抗特應抗體。

使用抗特應抗體、與標記化ACE910(Emicizumab)的結合強度，例如能夠使用電致化學發光免疫分析測定，能夠藉此評價因被測物質造成的結合抑制。使用前述取得的抗特應抗體的情況時，在抗Q499/L404特應抗體，抗J327/L404特應抗體，生物素標記ACE910(Emicizumab)及SULFO-TAG標記ACE910(Emicizumab)的混合液中、將被測物質(雙重特異性抗體)以0、1、3、10、30或100 μg/mL的濃度添加，將所得到的混合液於冷藏下培育一晚。接著，於96孔盤中添加混合液，洗淨盤後，以電致化學發光法測定結合強度。

此外，在其他的態樣中，前述(a)～(v)中抗體相較於ACE910(Emicizumab)、FVIII輔因子機能替代活性增強，即使是較低的抗體濃度也具有高的活性的抗體。

此外，在其他的態樣中，前述(a)～(v)中抗體是實質上不具FIX活性化的抑制活性，且相較於ACE910(Emicizumab)、FVIII輔因子機能替代活性上升的抗體。在此「實質上不具FIX活性化抑制活性」是指，使用本案說明書中所示的方法測定OD值的情況時，與對照組的OD值相比，OD值的減少為0.025以內，較佳為0.02以內，進而較佳為0.01以內。

【0084】 且，本發明所記載的胺基酸序列所包含的胺基酸包含轉譯後接受修飾的情況(例如，經由N末端的麩醯胺的焦麩胺醯基(pyroglutamyl)化修飾為麩胺酸的修飾是本技術領域者習知的修飾)，如此的胺基酸在轉譯後經修飾的情況當然包含於本發明所記載的胺基酸序列。

【0085】 再一方面，本發明提供與本案說明書中所提供的與結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子或雙重特異性抗體、結合於相同抗原決定基的多重特異性抗原結合分子或雙重特異性抗體。例如，在特定的態樣中，

提供與前述(a)～(t)所記載的多重特異性抗原結合分子或雙重特異性抗體結合於相同抗原決定基的多重特異性抗原結合分子或雙重特異性抗體。

【0086】 本發明的又一方面，藉由上述的態樣的任意物、結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體為包含嵌合體、人源化、或人類抗體的單株抗體。在一態樣中，結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體為，例如，$(scFv)_2$，雙抗體，或$F(ab')_2$片段等的抗體片段。在其他的態樣中，抗體是本案說明書中所定義的其他的抗體類型或同型的全長抗體，例如，完全IgG4抗體等。

【0087】 在另一方面，藉由上述的態樣的任意物、結合於FIX及/或FIXa以及FX的雙重特異性抗體亦可藉由單獨或組合，獲取以下的項目1～7所記載的任意的特徵。

【0088】 1．抗體的親和性

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體具有≦100 μM、≦10 μM、≦1 μM、≦100nM、≦10nM、≦1nM、≦0.1nM、≦0.01nM或≦0.001nM(例如，10^{-5}M以下，例如10^{-5}M～10^{-10}M，例如10^{-6}M～10^{-10}M)的解離常數(Kd) 。

【0089】 在一態樣中，Kd是藉由放射性標記抗原結合測定法 (radiolabeled antigen binding assay: RIA) 而測定。在一態樣中，RIA是使用目標的抗體的Fab版本及其抗原而實施。例如，Fab對抗原的溶液中結合親和性是藉由在未標記抗原的漸增量系列的存在下，以最小濃度的(^{125}I)標記抗原，而使Fab平衡化，接著將結合的抗原以披覆(coating)抗Fab抗體的盤捕捉而測定。(例如，參照Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。為了確立測定條件，將MICROTITER(註冊商標)多孔盤(Thermo Scientific)以在50mM碳酸鈉(pH9.6) 中的5 μg/ml的捕捉用抗Fab抗體 (Cappel Labs)披覆一晚，之後在室溫(約23℃)2~5小時、以含2%(w/v)牛血清白蛋白的PBS進行阻斷。在非吸附盤中(Nunc #269620)，將100 pM或26 pM的[^{125}I]-抗原(例如，Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997) 中抗VEGF抗體，

與Fab-12的評價一致)與目標的Fab的系列稀釋物混合。接著，與目標的Fab培育一晚，此培育能夠持續更長的時間(例如，約65小時)，以確實地達到平衡。之後，將混合物移至捕捉盤以在室溫培育(例如，1小時)。接著除去溶液，以含0.1%聚山梨醇酯20(TWEEN-20(註冊商標))的PBS清洗8次。將盤乾燥後，添加150 μl/孔的閃爍液(MICROSCINT-20(商標)，Packard)，以TOPCOUNT(商標)伽馬計數器(Packard)計數10分鐘。選擇給予最大結合的20%以下的各Fab的濃度作為競爭結合分析所使用。

【0090】 在另一態樣中，Kd是利用BIACORE(註冊商標)表面電漿共振測定法進行測量。例如，使用BIACORE(註冊商標)-2000或BIACORE(註冊商標)-3000 (BIACORE,Inc.,Piscataway,NJ)的測定法，使用固定有約10個反應單位(response unit:RU)的抗原之CM5晶片在25℃下實施。在一態樣中，遵從供應商的說明書，將羧甲基化聚葡萄糖生物感測器晶片(CM5、BIACORE、Inc.)使用N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)活化。以達到與10個反應單位(RU)的蛋白質結合的方式，將抗原以5 μl/分的流速注入前，使用10mM醋酸鈉、pH4.8將其稀釋至5 μg/ml(約0.2 μM)。在抗原的注入後，注入1M乙醇胺以阻斷未反應基團。為了動力學測定，在25℃以約25 μl/分的流速，注入在含0.05%聚山梨醇酯20(TWEEN-20(商標))界面活性劑的PBS(PBST)中的Fab的兩倍連續稀釋物(0.78nM~500nM)。結合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})使用簡單一對一Langmuir結合模型(BIACORE(註冊商標)評價軟體版本3.2)、藉由同時擬合(fitting)結合及解離傳感圖而計算。平衡解離常數(Kd)以k_{off}/k_{on}比而計算。例如，參照Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)。根據上述的表面電漿共振測定法，結合速度超過$10^6 M^{-1}s^{-1}$的情況時，結合速度是利用分光計(例如，停流(stop-flow)式分光光度計(Aviv Instruments)或使用攪拌比色管之8000系列SLM-AMINCO(商標)分光光度計 (ThermoSpectronic))而測定，藉由測定在漸

增濃度的抗原存在下之PBS、pH7.2中的20nM的抗抗原抗體(Fab形態)的在25℃的螢光發光強度(激發=295nm；發射=340nm，帶通16nm)的增加或減少之螢光淬滅技術而決定。

【0091】 2．抗體片段

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體是抗體片段。抗體片段包含但不限於 $(scFv)_2$、雙抗體、或F(ab’)$_2$片段，以及後述的其他的片段。關於特定的抗體片段的總說，請參照Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)。作為scFv片段的總說，例如，Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp.269-315 (1994)；此外，參照WO93/16185；以及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含補救(salvage)受體結合抗原決定基殘基的延長在體內(in vivo)的半衰期的 $F(ab')_2$ 的總說，可參照美國專利第5,869,046號。

【0092】 雙抗體為二價或雙重特異性，具有2個抗原結合部位的抗體片段。例如，參照EP404,097號; WO1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。

【0093】 抗體片段包含但不限於，本案說明書中所記載的完全抗體的蛋白質分解的消化、經由重組宿主細胞(例如，大腸菌 (E. coli) 或嗜菌體)而產生的，能夠藉由各種方法而製作。

【0094】 3．嵌合體及人源化抗體

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體是嵌合體抗體。特定的嵌合體抗體記載於，例如，美國專利第4,816,567號；及，Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984) 。在一例子中，嵌合體抗體包含非人類可變區(例如，源由於小鼠、大鼠、倉鼠、兔子或猴等的非人類靈長類的可變區)及人類恆定區。又一例子，嵌合體抗體是從親代抗體的類型或子類型所變更的「類型轉

換(class switch)」抗體。嵌合體抗體亦包含其抗原結合片段。

【0095】 在特定的態樣中，嵌合體抗體是人源化抗體。典型而言，非人類抗體是為了維持親代非人類抗體的特異性及親和性、同時使其減少對人類的免疫原性，而進行人源化。通常，人源化抗體含有1個或複數的可變域，該可變域中，HVR(例如CDR(或其部分))是源由於非人類抗體，FR(或其部分)是源由於人類抗體序列。人源化抗體任意地含有人類恆定區的至少一部份。在一些態樣中，人源化抗體中的一些FR殘基，例如，為了恢復或改善抗體的特異性或親和性，以從非人類抗體(例如，成為源由於HVR殘基的抗體)所對應的殘基進行置換。

【0096】 人源化抗體及其製作方法總論於Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)中，又進一步記載於，例如，Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)； Queen et al., Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號，第7,527,791號，第6,982,321號，及第7,087,409號；Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)(記載特異性決定領域 (specificity determining region: SDR) 接枝(grafting))；Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (記載表面重整(resurfacing))； Dall' Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (記載FR調換(shuffling))；以及，Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 及Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (記載用於FR調換的「導向選擇(guide selection)」方法) 。

【0097】 可使用於人源化的人類框架領域包括但不限於：使用「最適法(best fit)」法(參照Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993))所選擇的框架領域；源由於輕鏈或重鏈可變區的特定的子群的人類抗體的保留序列的框架領域(參照Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992) 及 Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞變異)框架領域或人類生殖細胞系框架領域(例如參照，Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008))；及，源由

於FR分子庫的篩選的框架領域(參照Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 及 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

【0098】 4．人類抗體

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體是人類抗體。人類抗體能夠藉由該技術領域中所習知的各種方法而製造。人類抗體概說於van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 及 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)。

【0099】 人類抗體能夠藉由向因應抗原攻擊(challenge)(負荷)而產生完全人類抗體或具有人類可變區的完全抗體的經改變的基因轉殖動物投予免疫原而製作。此種動物通常包含人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分，人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分取代了內源性的免疫球蛋白基因座，或以染色體外或在該動物的染色體內隨機插入的狀態存在。在如此的基因轉殖小鼠中，內源性的免疫球蛋白基因座通常已不活性化。作為從基因轉殖動物得到人類抗體的方法的總說，請參照Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)。此外，可合併參照例如，記載XENOMOUSE(商標)技術的美國專利第6,075,181號及第6,150,584號；記載HUMAB(註冊商標)技術的美國專利第5,770,429號；記載K-M MOUSE(註冊商標)技術的美國專利第7,041,870號；以及，記載VELOCIMOUSE(註冊商標)技術的美國專利申請公開第2007/0061900號。如此的藉由動物所生成的完全抗體的人類可變區，亦可進一步進行修飾，例如，使相異的人類恆定區之間組合。

【0100】 人類抗體也能夠基於融合瘤的方法而製作。用於製造人類單株抗體的人類骨髓瘤及小鼠-人類融合骨髓瘤細胞株已經記載。(例如，參照Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984)；Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及

Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991) 。)經由人類B細胞融合瘤技術所生成的人類抗體也被Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) 所描述。作為追加的方法也包含，例如，美國專利第7,189,826號(記載從融合瘤細胞株之單株人類IgM抗體的製造)，及，Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)(記載人類-人類融合瘤)所記載者。人類融合瘤技術(Trioma技術)也記載於Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 及Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)。

【0101】 人類抗體也可將從源由於人類的嗜菌體展示分子庫所選擇的Fv株可變域序列進行分離而製造。如此的可變域序列能夠與後續所希望的人類恆定域組合。從抗體分子庫選擇人類抗體的方法，如下所述。

【0102】 5．源由於分子庫的抗體

本發明的抗體可藉由從重組分子庫篩選具有所需的1或複數活性的抗體而分離。例如，用於嗜菌體展示分子庫的製造、從如此的分子庫篩選關於具備所期望的特性的抗體等的各種方法是該技術領域所習知。如此的方法總說於Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)，並且也記載於例如，McCafferty et al., Nature 348:552-554；Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991)； Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992)； Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)； Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)； Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004)； Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004)；及Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004) 。

【0103】 特定的嗜菌體展示法中，VH及VL基因組庫(repertoire)是藉由聚

合酶連鎖反應(polymerase chain reaction: PCR)分別選殖，並隨機地於噬菌體分子庫中再結合，該嗜菌體分子庫以如Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)所述的方式，篩選得到抗原結合噬菌體。嗜菌體通常展示單鏈Fv (scFv) 片段或Fab片段的任一種的抗體片段。從經免疫化供給源由來的分子庫無需建構融合瘤，即可提供對於免疫原的高親和性的抗體。或如Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993) 所記載的，將天然組庫(naive repertoire)(例如，源由人類)進行選殖(cloning)，不經由免疫化，能夠提供廣泛地對非自體以及自體抗原的抗體單一供給源。最後，如Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)所述，能夠從幹細胞選殖再編輯前的V-基因片段(segment)，藉由使用含有隨機序列的PCR引子、而達到編碼超可變CDR3區域且在體外(in vitro)再構築，而合成天然分子庫(naive library)。記載人類抗體嗜菌體分子庫的專利文獻包含，例如：美國專利第5,750,373號，以及，美國專利申請公開第2005/0079574號，2005/0119455號，第2005/0266000號，第2007/0117126號，第2007/0160598號，第2007/0237764號，第2007/0292936號，及第2009/0002360號。

【0104】 從人類抗體分子庫分離的抗體或抗體片段在本案說明書中視為人類抗體或人類抗體片段。

【0105】 6．多重特異性抗體

本發明中「多重特異性抗體」是指能夠與相異的多種的抗原決定基進行特異性的結合之抗體。也就是說，多重特異性抗體是具有對於至少2種類的相異的抗原決定基的特異性之抗體，結合於相異的抗原的抗體之外，也包含結合於同一的抗原上的相異的抗原決定基的抗體。(例如，抗原是異源受體(heteroreceptor)的情況時，多重特異性抗體結合於構成異源受體的相異的分域，或，抗原為單體的情況時，多重特異性抗體結合於單體抗原的複數個位置)。通常，此種分子與2個抗原結合 (雙重特異性抗體：bispecific抗體)，也可以對其以上的(例如，3

種類的)抗原具有特異性。在特定的態樣中，抗原的1個是FIX及/或FIXa，另一個是FX。雙重特異性抗體可配製成全長抗體或抗體片段。

【0106】 用於製作多重特異性抗體的方法，包括但不限於，將具有相異的特異性的2個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對組合的共同表現(參照Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)，WO93/08829，及Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991))，及knob-in-hole技術(例如，參照美國專利第5,731,168號參照)。多重特異性抗體亦可依照如下而製作:為了製作Fc異二聚體分子而操作靜電導引效果(electrostatic steering effects)(WO2009/089004A1)；將2個以上的抗體或片段進行交聯(參照美國專利第4,676,980號及Brennan et al., Science, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鍊(zipper)製作具有2個特異性的抗體 (參照Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙抗體(diabody)」技術製作雙重特異性抗體片段 (參照Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993))；及，使用單鏈Fv (scFv)二聚體(參照Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994))；及，如例如Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991) 所記載的方式，製成三重特異性抗體。

【0107】 本案說明書中亦包含包括「章魚(octopus)抗體」之具有3個以上的功能的抗原結合部位的改變抗體 (例如，參照美國專利出願公開第2006/0025576號A1)。

【0108】 7．抗體變異體

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體的胺基酸序列變異體亦考慮在內。例如，期望改善抗體的結合親和性及/或其他的生物學的特性。抗體的胺基酸序列變異體亦可由在編碼抗體的核苷酸序列導入適當的修飾，或，經由胜肽合成而配製。此種修飾包含例如，從抗體的胺基酸序列的缺失，及/或於抗體的胺基酸序列中的插入，及/或抗體的胺基酸序列中的殘基的置換。以最終建構物具備所期望的特徵 (例如，抗原結合性)為前提，能夠施行缺失、插入及置換的

任意的組合直到達成最終建構物。

【0109】 a)置換，插入，及缺失變異體

在特定的態樣中，提供具有1個或複數個的胺基酸置換的抗體變異體。置換的變異導入的目的部位包含HVR及FR。保留的置換顯示於表1的「較佳置換」的欄位。將更實質的變更提供於表1的「例示的置換」欄位，同時詳述於關於描述胺基酸側鏈的類別之中。胺基酸置換亦可導入於目標的抗體，產物亦可針對所期望的活性進行篩選，例如，保持/經改善的抗原結合性，經減少的免疫原性，或經改善的ADCC或CDC等。

【0110】 [表1]

原本的殘基	例示的置換	較佳置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; norleucine	Leu
Leu (L)	norleucine ; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; norleucine	Leu

【0111】 胺基酸能夠依照共同的側鏈特性而分群：

(1) 疏水性：正白胺酸，甲硫胺酸 (Met)，丙胺酸 (Ala)，纈胺酸 (Val)，白胺酸 (Leu)，異白胺酸 (Ile)；

(2) 中性的親水性：半胱胺酸 (Cys)，絲胺酸 (Ser)，蘇胺酸 (Thr)，天冬醯胺 (Asn)，麩醯胺 (Gln)；

(3) 酸性：天冬胺酸 (Asp)，麩胺酸 (Glu)；

(4) 鹼性：組胺酸 (His)，離胺酸 (Lys)，精胺酸 (Arg)；

(5) 影響鏈取向(chain orientation)的殘基：甘胺酸 (Gly)，脯胺酸 (Pro)；

(6) 芳香族性：色胺酸 (Trp)，酪胺酸 (Tyr)，苯丙胺酸 (Phe)。

非保留的置換是指將此等類別的1個成員交換為別的類別者。

【0112】 置換變異體的1個的類型包含將親代抗體(例如，人源化或人類抗體)的1個或複數個的超可變區殘基的置換。通常，作為其結果產生的、用於附加的研究而選擇的變異體與親代抗體相比、具有特定的生物學的修飾 (例如，改善)(例如，經增加的親和性、經減少的免疫原性)，及/或實質上保持親代抗體的特定的生物學的特性。例示的置換變異體為親和性成熟抗體，此為能夠利用，例如基於嗜菌體展示的親和性成熟技術(例如本案說明書中所記載者)進行適當的製作。簡單地進行說明，使1個或複數個的HVR殘基變異，接著使變異抗體提示於嗜菌體上，進行關於特定的生物學的活性 (例如，結合親和性)的篩選。

【0113】 改變(例如，置換)，例如為了改善抗體的親和性，在HVR進行。此種改變可在HVR的「熱點」，亦即，體細胞成熟過程期間以高頻率產生變異的密碼子(codon)所編碼的殘基 (例如，參照Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008))及/或接觸抗原的殘基中進行，所得到的變異VH或VL能夠進行關於結合親和性的實驗。依照從二次分子庫的建構及再選擇的親和性成熟記載於，例如，Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien

et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在親和性成熟的一些態樣中，多樣性藉由任意的各種方法(例如，易誤PCR(error-prone PCR)、鏈重組(chain shuffling)或寡核苷酸定向變異導入)導入至用於成熟而被選擇的可變基因中。接著，製作二次分子庫。接著篩選此分子庫以鑑定具有所期望的親和性的任意的抗體變異體。別的導入多樣性的方法，包括將數個HVR殘基(例如，一次4～6殘基) 隨機化的HVR定向方法。關係到抗原結合的HVR殘基，使用例如丙胺酸掃描變異導入或建立模型，而能夠具體的被辨認。特別是CDR-H3及CDR-L3經常被標記化。

【0114】 在特定的態樣中，置換，插入，或缺失只要實質上不減少結合於抗原的抗體能力，此種改變在HVR內能夠進行1個或複數個。例如，在HVR中進行實質上不減少結合親和性的保留的改變(例如，本案說明書中所提供的方式的保留置換)。此種改變，例如，可在HVR的抗原接觸殘基的外側。在上述的變異VH及VL序列的特定的態樣中，各HVR不被改變，或僅包含置換1個，2個，或3個的胺基酸。

【0115】 能夠用於鑑定用於變異導入能夠被標記化的抗體的殘基或區域的方法是記載於Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085，被稱為「丙胺酸掃描變異導入」。在此方法中，鑑定一個殘基或一群的目標殘基(例如，帶電殘基，例如精胺酸，天冬胺酸，組胺酸，離胺酸，及麩胺酸)，並以中性或帶負電的胺基酸(例如，丙胺酸或聚丙胺酸)置換，以測定抗體與抗原的相互作用是否受影響。對於此初期置換顯示機能的感受性的胺基酸位置，能夠額外地導入置換。或除此之外，為了鑑定抗體與抗原間的接觸點，也可解析抗原抗體複合體的結晶構造。此接觸殘基及其鄰近殘基亦可作為候補置換而標記化、亦可從候補置換除外。變異體可使用篩選而測定此等是否含有所期望的特性。

【0116】 胺基酸序列的插入包含對序列內部的單一或複數個的胺基酸殘基的插入，同樣地包含在胺基末端及/或羧基末端融合包含1殘基至100殘基以上

長度範圍的多肽。末端插入的例子包含在N末端具有甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的其他插入變異體包含在抗體的N-或C-末端融合酵素(例如，為了ADEPT)或增加抗體的血漿半衰期的多肽。

【0117】 b)醣化變異體

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體為經過使抗體被醣化的程度增加或減少的方式的改變。對抗體的醣化部位的追加或削除能夠經由製作或消除1個或複數個的醣化部位的方式、改變胺基酸序列而簡單地達成。

【0118】 抗體含有Fc區域的情況，附加於其位置的碳水化合物也可經過改變。由哺乳動物細胞所產生的天然型抗體，通常含有分支的二分支寡醣，該寡醣通常藉由N-連接(N-linking)附加在Fc區域的CH2分域的Asn297。例如，參照Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)。寡醣包含甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸等各種碳水化合物，以及附著至二分支寡糖結構的「主幹」中的GIcNAc的岩藻糖。在一些態樣中，可在本發明的抗體中的寡糖形成修飾，以製作具有特定經改善的性質的抗體變異體。

【0119】 c)Fc區域變異體

在特定的態樣中，亦可於本案說明書中所提供的抗體的Fc區域中，導入1個或複數個的胺基酸修飾，藉此產生Fc區域變異體。Fc區域變異體包含1個或複數個的胺基酸位置的場所的胺基酸修飾(例如，置換)，亦包含人類Fc區域序列(例如，人類IgG1，IgG2，IgG3，或IgG4的Fc區域)。

【0120】 在特定的態樣中，抗體變異體具備一部分但並非全部的效應子機能亦在本發明考慮內，該效應子機能為將抗體作為其在體內半衰期是重要的，但特定的效應子機能(補體及ADCC等)為不需要或有害的之情況的應用所期望的候補。

為了確認CDC及/或ADCC活性的減少/缺乏，能夠進行體外及/或體內 的細

胞傷害測定。例如，進行Fc受體(FcR)結合測定，而測定抗體欠缺FcγR結合性(因此欠缺ADCC活性的機率高)，另一方面、維持FcRn結合能力。媒介ADCC初始細胞的NK細胞僅表現FcγRIII，另一方面，單核球表現FcγRI，FcγRII，FcγRIII。造血細胞上的FcR表現統整在Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991) 的第464頁的表3。用於評價目標分子的ADCC活性的體外測定法(分析)的非限定的例子記載於美國專利第5,500,362號(例如， 參照Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986))及 Hellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)；參照美國專利第5,821,337號(Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987))。或，也可使用非放射性的測定法 (例如，參照 ACT1(商 標)non-radioactive cytotoxicity assay for flow cytometry (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA) ； 及 ， CytoTox 96(註 冊 商 標)non-radioactive cytotoxicity assays 法 (Promega, Madison, WI))。對此種測定法為有用的效應子細胞包含周邊血液單核球細胞(peripheral blood mononuclear cell: PBMC) 及自然殺手 (natural killer: NK) 細胞。或除此之外，目標分子的ADCC活性，亦可以例如，在如Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998) 所記載的動物模型中，進行體內評價。此外，為了確認抗體無法結合於C1q，因此欠缺CDC活性，亦可進行C1q結合測定。例如，參照WO2006/029879 及WO2005/100402的C1q及C3c結合ELISA。再者，為了評價補體活性化，亦可進行CDC測定 (例如，參照Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996)；Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004))。進而，決定FcRn結合活性及體內的廓清率/半衰期，能夠使用該技術領域習知的方法進行 (例如參照Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006))。

【0121】 具有對FcRs的增加或減少的結合性的特定的抗體變異體記載如

下。(參照美國專利第6,737,056號；WO2004/056312，及Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0122】 具有增加半衰期、及增加對於新生兒型Fc受體(FcRn：負責使母體的IgG類移動至胎兒的機能(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) and Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)))結合性的抗體記載於美國專利申請公開第2005/0014934號A1(Hinton et al.)。此種抗體包含增加Fc區域的對FcRn的結合性、在其中具有1個或複數個的置換的Fc區域。此種Fc變異體含有Fc區域殘基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、或434的1個或複數個的位置的置換(例如，Fc區域殘基434的置換(美國專利第7,371,826號))。

【0123】 Fc區域變異體的其他的例子參照Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO94/29351。

【0124】 d)半胱胺酸改變抗體變異體

在特定的態樣中，製作將抗體的1個或複數個的殘基置換為半胱胺酸殘基的半胱胺酸改變抗體(例如，「thioMAbs」)是理想的。在特定的態樣中，受到置換的殘基發生在抗體的可接近部位。藉由將此等殘基置換為半胱胺酸，將反應性的硫醇基配置於抗體的可接近部位，該反應性的硫醇基與該抗體的其他部分(藥劑部分或連接子-藥劑部分等)交聯，如本案說明書中進一步詳述的方式製作免疫偶聯物。在特定的態樣中，以下殘基的任意的1個或複數個亦可被置換為半胱胺酸：輕鏈的V205(Kabat編號)；重鏈的A118(EU編號)；及重鏈Fc區域的S400(EU編號)。半胱胺酸改變抗體亦可，例如，依照美國專利第7,521,541號所記載的方式製成。

【0125】 e)抗體衍生物

在特定的態樣中，本案說明書中所提供的抗體可進一步加以修飾，以包含該技術領域習知且容易能夠獲得的額外的非蛋白質部分。適合抗體的衍生物化的部分，包含但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限定的例子，包含但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷(poly-1,3,6-trioxane)、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(同聚物或隨機共聚物的任一)，及聚葡萄糖或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇同聚物、聚環氧丙烯/環氧乙烯共聚物(polypropylene oxide/ethylene oxide copolymer)、聚氧乙烷化多元醇(polyoxyethyl poly-ol)(例如，甘油)、聚乙烯醇、及其混合物。聚乙二醇丙醛由於對水具有安定性，在製造中是有利的。聚合物可具有任何的分子量，且可為分支或無分支的。附加於抗體的聚合物的數目可為廣泛的，且如果附加1個以上的聚合物，此等可為相同分子亦可為相異分子。一般而言，衍生物化所使用的聚合物的數目及/或類型基於但不限定，考慮應改善的抗體的特定的特性或機能、抗體衍生物是否能在規定的條件下使用於治療法等。

【0126】 其他的態樣中，提供抗體與可藉由暴露於放射線而選擇性地被加熱的非蛋白質部分的偶聯物。在一態樣中，非蛋白質部分為奈米碳管 (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005))。放射線可為任何波長，包含但不限定為對通常的細胞不造成傷害、但加熱至使鄰近抗體-非蛋白質部分的細胞死亡的溫度的波長。

【0127】 B．重組的方法及構成

例如，美國專利第4,816,567號所記載，抗體能夠使用重組的方法、構成而製造。在一態樣中，提供編碼為本案說明書中所記載的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體，經分離的核酸。此種核酸亦可編碼含有抗體的VL的胺基酸序列及/或含有VH的胺基酸序列(例如，抗體的輕鏈及/或重鏈)。又一的態樣

中，提供含有1個或複數個此種核酸的載體(例如，表現載體)。再一態樣中，提供含有此種核酸的宿主細胞。在1個此種態樣中，宿主細胞包含(1)載體，載體包含編碼含有抗體的VL的胺基酸序列及含有抗體的VH的胺基酸序列的核酸，或，(2)包含第一載體及第二載體，第一載體包含編碼含有抗體的VL的胺基酸序列的核酸及第二載體編碼含有抗體的VH的胺基酸序列的核酸 (例如，經過轉形)。在一態樣中，宿主細胞為真核性(例如，中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞)或淋巴系的細胞(例如，Y0，NS0，Sp2/0細胞))。在一態樣中，提供製作結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體的方法，其為在結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體的適合的表現條件下，培養包含如上述的編碼該抗體的核酸的宿主細胞，及任意地，從該宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

【0128】 為了重組製造結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體，分離編碼為(例如，上述之物等)抗體的核酸，進而為了選殖及/或在宿主細胞中表現，插入於1個或複數個的載體。此種核酸能夠使用從來的方法容易地分離及決定序列(例如，使用能夠特異的結合於編碼為抗體的重鏈及輕鏈的基因的寡核苷酸)。

【0129】 適合於編碼抗體的載體的選殖或表現的宿主細胞包含本案說明書中所記載的原核細胞或真核細胞。例如，抗體在不需要特別的醣化及Fc效應子機能的情況時，亦可以細菌製造。關於以細菌表現抗體片段及多肽，例如，參照美國專利第5,648,237號，第5,789,199號，及第5,840,523號。(此外，亦可參照記載關於在大腸菌表現抗體片段的Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp.245-254。)表現後，抗體可從細菌細胞漿的可溶性分畫(fraction)中分離，且也可進行精製。

【0130】 除了原核生物之外，具有部分的或完全人類的醣化模式的抗體的產生，包含醣化路徑被「人源化」的菌類及酵母的株，絲狀菌或酵母等的真核

性的微生物是適合於編碼抗體的載體的選殖或表現宿主。參照Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)及 Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)。

【0131】 源由於多細胞生物(無脊椎生物及脊椎生物)也是適合於表現醣化抗體的宿主細胞。無脊椎生物細胞的例子包含植物及昆蟲細胞。已經鑑定出許多用於與昆蟲細胞接合，尤其是草地貪夜蛾(Spodoptera frugiperda)的轉形所用的桿狀病毒株。

【0132】 也能夠利用植物細胞培養物作為宿主。例如，參照美國專利第5,959,177號，第6,040,498號，第6,420,548號，第7,125,978號，及第6,417,429號(記載用於以基因轉殖植物產生抗體，PLANTIBODIES(商標)技術)。

【0133】 也能夠使用脊椎動物細胞作為宿主。例如，能夠用已經適應能夠以浮游狀態增殖的哺乳動物細胞株。有用的哺乳動物宿主細胞株的其他的例子，以SV40轉形的猴腎CV1株 (COS-7)；人類胎兒性腎株(Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977) 等所記載的293或293細胞)；幼倉鼠腎細胞 (BHK)；小鼠賽特利(sertoli)細胞(Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980) 等所記載的TM4細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人類子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo系大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人類肺細胞 (W138)；人類肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳癌 (MMT 060562)；TRI細胞(例如，Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982) 所記載)；MRC5細胞；及，FS4細胞等。其他的有用的哺乳動物宿主細胞株包含DHFR－ CHO細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)) 之中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞；及Y0，NS0，及Sp2/0等的骨髓瘤細胞株。作為適用於抗體產生的特定的哺乳動物宿主細胞株的總論，例如，參照Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)。

【0134】 C．測定法(分析)

本案說明書中所提供的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子，能夠藉由該技術領域習知的各種的測定方法，而鑑定、篩選、或解明關於物理的/化學的特性及/或生物學的活性。

【0135】 1．結合測定法及其他的測定法

在一面向，本發明的抗體，藉由例如ELISA、西方墨點法等習知的方法進行關於抗原結合活性的試驗。

【0136】 在別的面向中，使用競爭分析以鑑定關於對FIX及/或FIXa以及FX的結合、與本案說明書中所記載的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體的任一進行競爭的抗體。在特定的態樣中，此種競爭抗體結合於與本案說明書中所記載的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗體所結合的相同的抗原決定基(例如，線狀或立體構造抗原決定基)。繪製(mapping)抗體所結合的抗原決定基的詳細的例示的方法由Morris (1996) “Epitope Mapping Protocols,” in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)提供。

【0137】 例示的競爭分析中，將已固定的FIX，FIXa或FX於溶液中培育，該溶液包含結合於FIX，FIXa或FX的第1標記抗體(例如，本案說明書中所記載的任一的抗體)及對FIX，FIXa或FX的結合相關的、關係到與第1抗體的競爭能力的所試驗的第2未標記抗體。第2抗體存在於融合瘤上清。作為對照，將已固定的FIX，FIXa或FX培育於含有第1標記抗體但不含有第2未標記抗體的溶液中。在容許第1抗體對FIX，FIXa或FX結合的條件下培育後，除去未結合的多餘抗體，測定結合於已固定的FIX，FIXa或FX的標記的量。將結合於已固定的FIX，FIXa或FX的標記的量與對照樣本相比，當試驗樣本為實質減少的情況時，顯示第2抗體與參與對FIX，FIXa或FX的結合的第1抗體的競爭。參照Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0138】 2．活性測定法

在一面向中，提供用於鑑定具有生物學活性的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的測定法。生物學的活性包含例如，促進FXa產生的活性。此外，提供以體內及/或體外具有此種生物學的活性的多重特異性抗原結合分子。

【0139】 在特定的態樣中，本發明的抗體被檢驗關於此種生物學的活性。「FVIII輔因子機能替代活性」意指例如，使用比色定量法、藉由FIXa在FX活性化反應試驗中使吸光度上升的活性，及使用血友病A血漿由凝血酶生成試驗所計算出的使凝血酶產生量上升的活性。

【0140】 使用比色定量法之FVIII輔因子機能替代活性，具體而言，經由將本發明的多重特異性抗原結合分子與例如，由FIXa、FX、合成基質S-2222(FXa的合成基質)，磷脂質所形成的測定系統進行評價而確認。例如，能夠如以下的方法測定。反應全部在室溫進行。以含有0.1%牛血清白蛋白的Tris緩衝生理食鹽水(以下，稱為TBSB)稀釋的抗體溶液5 μL與150ng/mL的Human Factor IXa beta (Enzyme Reserch Laboratories) 5 μL混合後，在384孔盤中以室溫培育30分鐘。添加24.7 μg/mL的Human Factor X (Enzyme Reserch Laboratories) 5 μL使此混合液中的酵素反應開始，4分鐘後，添加0.5M EDTA 5 μL使其停止。呈色反應藉由添加呈色基質溶液5 μL而開始。30分鐘的呈色反應後，使用SpectroMax 340PC384 (Molecular Devices)測定405nm的吸光度變化。Human Factor IXa beta、Human Factor X的溶劑是含有4.0 μM 磷脂質溶液 (SYSMEX CO.)、1.5 mM $CaCl_2$的TBSB。本分析所使用的呈色基質溶液之S-2222(SEKISUI MEDICAL)是以精製水溶解為1.47mg/mL。本測定系統顯示血友病A病例中疾病的重症度及臨床症狀的相關性(Rosen S, Andersson M, Blomba¨ck M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb Haemost

1985; 54: 811-23)。

【0141】 使用凝血酶生成試驗的FVIII輔因子機能替代活性，具體而言，將本發明的多重特異性結合分子與，例如，由FVIII缺乏血漿、活性化第XI凝血因子、磷脂質、Fluo-buffer及Fluo-Substrate(FluCa-Kit；凝血酶的合成基質)所形成的測定系進行評價。例如，能夠如以下的方法測定。在FVIII缺乏血漿(George King)72 μL中，添加以TBSB稀釋的雙重特異性抗體8μL，在室溫培育30分鐘以上。之後，添加含有20 μM的磷脂質及5ng/mL的Human Factor XIa(Enzyme Research Laboratories) 的激發劑(trigger)20 μL。進而，添加FluCa-Kit(Thrombinoscope)的Fluo-Buffer及Fluo-Substrate的混合溶液20 μL，開始凝固反應。凝血酶生成量的評價能夠使用凝血酶生成螢光測定・解析系統(Thrombinoscope)而實施。使用血友病A血漿的凝血酶產生試驗顯示，血液病A病例中包括地凝固能、顯示與疾病的臨床症狀的相關性。(Shima M, Matsumoto T & Ogiwara K. New assays for monitoring haemophilia treatment. Haemophilia 2008; 14: 83-92)。

【0142】 「FIX活性化抑制活性」以使用比色定量法、因FXIa的FIX的活性化反應中降低的吸光度表示。具體能夠以如下述的方法實施。將以TBSB稀釋的抗體溶液5 μL與3U/mL的Human Factor IX (Christmassin M、日本血液製劑機構) 5 μL混合後，在384孔盤中以室溫培育30分鐘。添加90 ng/mL的Human Factor XIa (Enzyme Reserch Laboratories) 5 μL使混合液中的酵素反應開始，60分鐘後，添加0.5M EDTA 5 μL使其停止。呈色反應經由添加呈色基質溶液10 μL而使其開始。60分鐘的呈色反應後，使用SpectroMax 340PC384 (Molecular Devices)以測定405nm的吸光度變化。Human Factor IX、Human Factor XIa的溶劑是含有6.0 μM 磷脂質溶液 (SYSMEX CO.)、1.5 mM $CaCl_2$的TBSB。本分析所使用的呈色基質溶液之Spectrozyme FIXa(Sekisui Diagnostics)是以精製水溶解為6.7mM的溶液

後、與乙二醇以5:8的比例混合使用。

【0143】 抗體的對細胞外基質(Extracellular matrix, ECM)的結合評價是參考US20140080153(WO2012093704)，依照以下的步驟實施。將ECM Phenol red free(BD Matrigel #6137013)以TBS稀釋為2mg/mL，在冰上冷卻的ECL測定用盤(L15XB-6，MSD high bind)的各孔的正中央滴下5μL。之後，以盤覆蓋膜(plate seal)覆蓋於4℃靜置一晚。將ECM固相化的盤恢復至室溫，於各孔中添加ECL Blocking Buffer(於20mM ACES、150mM NaCl、pH7.4或pH5.8中添加0.5%BSA及0.05%Tween 20之物)150μL，在室溫靜置2小時以上或在4℃靜置一晚。接著，使用ACES-T(於20mM ACES、150mM NaCl、pH7.4或pH5.8中添加0.05%Tween 20之物)將抗體樣本稀釋為9μg/mL。2次抗體以ECLDB(於ACES中添加0.1%BSA及0.01%Tween 20之物)稀釋為2μg/mL，添加抗體溶液25μL至ECLDB為各50μL分注至各孔的圓底盤。從加入ECL Bloking Buffer的ECM盤，將ECL Blocking Buffer以倒轉除去，向此盤以各50μL添加前述的抗體溶液。之後在室溫攪拌1小時。將樣本倒轉除去後，於各孔添加0.25% Gluteraldehyde(以ACES-T調配)50μL在室溫靜置10分鐘。以PBS-T(PBS中添加0.05%Tween 20)將各孔洗淨3次後，將以ECLDB稀釋為1μg/mL的二次抗體以各50μL加入各孔，避光在室溫下攪拌1小時。之後，將READ buffer(MSD)於各孔各加150μL，以MESO SECTOR S600(Meso Scale Discovery)檢測sulfo-tag的發光訊號。

【0144】 F．醫藥製劑

本案說明書中所記載的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的醫藥製劑，能夠將具有所期望的純度的多重特異性抗原結合分子與1個或複數個的任意的醫藥上容許的擔體(carrier)(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) 混合、以冷凍乾燥製劑或水溶液的形態而調配。醫藥上容許的擔體，通常所使用的劑量及濃度對接受者無毒，且包含但不限於

以下者：磷酸鹽、檸檬酸鹽及其它有機酸等的緩衝劑；包含抗壞血酸及甲硫胺酸的抗氧化劑；防腐劑(如十八烷基二甲基苄氯化銨；氯化六羥季銨；氯化苄烷銨；氯化本所寧(benzethonium chloride)；苯酚、丁基或苄基醇；對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯的對羥基苯甲酸烷酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白等的蛋白質；聚乙烯吡咯啶酮等的親水性聚合物；甘胺酸，麩醯胺，天冬醯胺，組胺酸，精胺酸，或離胺酸等的胺基酸；包含葡萄糖、甘露糖或糊精之單糖、雙糖和其它碳水化合物；EDTA等的螯合劑；蔗糖、甘露醇、海藻糖、山梨糖醇等的砂糖類；鈉等的鹽形成對離子；金屬複合體(例如Zn-蛋白質複合體)；及/或聚乙二醇(PEG)等的非離子系界面活性劑。本說明書中的例示的醫藥上容許的擔體還包含間質性藥劑分散劑，如可溶性中性活性型玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)(例如，rHuPH20(HYLENEX(註冊商標)、Baxter International,Inc.等的人類可溶性PH-20玻尿酸酶醣蛋白)。特定的例示性sHASEGP及其使用方法(包含rHuPH20)，記載於美國專利申請公開第2005/0260186號及第2006/0104968號中。在一面向中，sHASEGP與，例如軟骨素酶等的1個或複數個額外的葡萄糖胺聚糖酶組合。

【0145】 例示性的凍結乾燥抗體製劑記載於美國專利第6,267,958號。水溶液抗體製劑包含記載於美國專利第6,171,586號及第WO 2006/044908號之物，後者的製劑包含組胺酸-醋酸鹽緩衝液。

【0146】 本案說明書中的製劑為了所治療的特定的適應症，當必要時亦可含有多於1個的有效成分。以相互不給予壞的影響、具有相補的活性者為佳。例如，FVIII，FVII、FIX、TFPI 抑制劑、標靶antithrombin 的siRNA等，更具體而言，進一步提供 Advate、Adynovate、Feiba、NovoSeven、NovoEight、N8-GP、N9-GP、Concizumab、Elocta、Fitusiran。此種有效成分以用於達成所需的目的

為有效之量、適當地組合而存在。此外，FVIII、FVII及FIX包含其Fc融合體、PEG融合物。

【0147】 有效成分可包含於，例如藉由液滴形成(coacervation)方法、或界面聚合所調配的微膠囊中 (分別，例如，羥甲基纖維素或明膠微膠囊，及聚(甲基丙烯酸甲脂)微膠囊)，也可包含於膠體狀藥物遞輸系統(例如，微脂體，白蛋白小球体，微乳液，奈米粒子，及奈米膠囊)，亦可包含於粗滴乳液(macroemulsion)。此種方法公開於Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)。

【0148】 也可調配緩釋型製劑。緩釋型製劑的較佳例子，包含將含有多重特異性抗原結合分子的固體疏水性聚合物的半透性基質，該基質為例如薄膜或微膠囊等的造型品的形態。

【0149】 用於投予至體內 (in vivo) 所使用的製劑通常是無菌。無菌狀態藉由通過滅菌過濾膜進行過濾而容易達成。

【0150】 G．治療的方法及治療用組成物

本案說明書中所提供之結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的任一可使用於治療的方法中。

在一面向中，提供作為醫藥品使用的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。又一面向中，提供使用於治療出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的、結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。在特定的態樣中，提供治療方法中所使用的、結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。在特定的態樣中，本發明提供一種結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子，其使用於治療具有出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的個體的方法中，該方法包含對該個體投予有效量的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的步驟。此種態樣

之一，方法更包括對該個體投予至少1個的 (例如後述的)追加治療劑的有效量之步驟。在其他的態樣中，本發明提供代替FVIII輔因子機能而使用的、結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。在特定的態樣中，本發明提供在個體中代替FVIII輔因子機能的方法中，為了用於代替FVIII輔因子機能，包含對該個體投予有效量的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子之步驟的方法中所使用的、結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子。上述態樣中任意者之「個體」，較佳為人類。在本發明中，出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病，較佳為因FVIII及/或活性化第VIII凝血因子(FVIIIa)的活性低下至欠缺而導致的發病/進展的疾病。此種疾病，能夠列舉但不限於，例如上述的血友病A，血友病B，血友病C，對FVIII/FVIIIa出現抑制劑的疾病，後天性血友病，遺傳性假血友病。

【0151】 在又一面向中，本發明提供用於製造或調配醫藥品的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的使用。在一態樣中，醫藥品為適用於出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的治療之物。在另一的態樣中，醫藥品是在治療出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的方法中，包含對具有出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的個體投予醫藥品的有效量之步驟的方法中所使用之物。此種態樣之一，方法更包括對該個體投予至少1個的 (例如後述的)追加治療劑的有效量之步驟。在又一的態樣中，醫藥品是代替FVIII輔因子機能。在再一的態樣中，醫藥品用於在個體中代替FVIII輔因子機能的方法，為了用於代替FVIII輔因子機能，包含對該個體投予有效量的醫藥品之步驟的方法中所使用。上述態樣中任意者之「個體」，較佳為人類。在本發明中，出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病，較佳為因FVIII及/或FVIIIa的活性低下至欠缺而導致的發病/進展的疾病。此種疾病，能夠列舉但不限於，例如上述的血友病A，血友病B，血友病C，對FVIII/FVIIIa出現抑制劑的

疾病，後天性血友病，遺傳性假血友病。

【0152】 在再一的面向中，本發明提供治療出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的方法。在一態樣中，方法包含對具有此種出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的個體、投予有效量的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的步驟。此種的1個態樣，方法更包括對該個體投予至少1個的 (例如後述的)追加治療劑的有效量之步驟。上述態樣中任意者之「個體」，較佳為人類。

【0153】 在又一面向中，本發明提供在個體中用於代替FVIII輔因子機能的方法。在一態樣中，方法包含為了代替FVIII輔因子機能、對於個體投予有效量的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子之步驟。在一態樣中，「個體」為人類。

【0154】 在另一面向中，本發明提供一種醫藥製劑(例如上述任一的治療方法中所使用之物)，其包含本案說明書中所提供的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的任一之物。在一態樣中，醫藥製劑包含本案說明書中所提供的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的任一者，及醫藥上容許的擔體。在別的態樣，醫藥製劑包含本案說明書中所提供的結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的任一者，及至少1個的(例如如後述)追加治療劑。

【0155】 本發明的多重特異性抗原結合分子在療法中，能夠單獨或與其他的劑組合使用。例如，本發明的多重特異性抗原結合分子亦可與至少1個的追加的治療劑同時投予。在特定的態樣中，追加治療劑為，例如，FVIII、FVII、FIX、TFPI 抑制劑、標靶antithrombin 的siRNA等，更具體為Advate、Adynovate、Feiba、NovoSeven、NovoEight、N8-GP、 N9-GP、Concizumab、Elocta、Fitusiran。且，FVIII，FVII及FIX包含其Fc融合體、PEG融合物。

【0156】 上述的併用療法包含併用投予(2個以上的治療劑包含於相同或個別的製劑)及個別投予，個別投予的情況時，本發明的多重特異性抗原結合分子的投予能夠在追加治療劑的投予之前、同時、及/或接續進行。在一態樣中，結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子的投予及追加治療劑的投予相互為約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月以內，或約1、2、3週以內，或約1、2、3、4、5、或6日內進行。

【0157】 本發明的多重特異性抗原結合分子(及，任意的追加治療劑)能夠經由任意的合適的手段投予，包含非經口投予，肺內投予，及經鼻投予，或希望用於局部處置的情況時的病灶內投予。非經口注射包含肌肉內、靜脈內、動脈內、腹腔內或皮下投予。投藥可部分因應長期或短期投予，而任意地經由適當路徑達成，例如，藉由靜脈內注射或皮下注射等。包含但不限定，單次投予或經各種時間的反覆投予、單次快速注射(bolus injection)及脈波注入(pulse injection)的各種的投藥時程，亦在本案說明書中考慮的範圍內。

【0158】 本發明的多重特異性抗原結合分子依照與優良醫藥規範 (good medical practice) 一致的方法製劑化、投藥或投予。從此種觀點所應考慮的因素包含被治療的特定的病症、被治療的特定的哺乳動物、每個患者的臨床症狀、病症的原因、製劑送達的部位、投予方法、投予的時程及醫療從事者所周知的其他因素。多重特異性抗原結合分子，不被下述所限定，能夠任意地與現有的使用於預防或治療問題的病症的1個或複數個的劑同時製劑化。此種其他劑的有效量依存於製劑中存在的多重特異性抗原結合分子的量、病症或治療的類型、及上述討論的其他的因素。此等能夠依照本案說明書中所述的相同的用量及投予路徑、或本案說明書中所述的用量的約1~99%、或依照經驗/臨床適當地判斷的任意用量及任意路徑而使用。

【0159】 用於疾病的預防或治療，本發明的多重特異性抗原結合分子的適

當的用量(單獨使用的情形或與1個或複數個的其他的追加治療劑同時使用的情形)為依存於下述因素:所治療的疾病的類型、多重特異性抗原結合分子的類型、疾病的嚴重程度及過程、多重特異性抗原結合分子是以預防為目的而投予或是以治療為目的而投予、藥物使用歷程、患者的臨床歷史及對多重特異性抗原結合分子的反應，以及，主治醫師的判斷。多重特異性抗原結合分子可對患者1次或經過一系列處置的而適當地投予。依照疾病的類型及嚴重程度，例如，1回或複數回的各別的投予、或是連續注射，對患者投予的最初的候補用量為約1 μg/kg至15 mg/kg(例如，0.1mg/kg～10mg/kg)。依照上述因素，1個的典型的1日用量為約1 μg/kg至100mg/kg以上，可具有較寬幅度。歷經數日或更長時間反覆投予的情況時，依照狀況，治療維持到能夠將通常疾病症狀抑制的所期望的程度為止。多重特異性抗原結合分子的1個的例示的用量為約0.05mg/kg 至約 10mg/kg的範圍內。因此，亦可以約0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg、或 10mg/kg的1個或複數個的用量(或此等的任意組合)投予至患者。此種用量能夠間歇地投予，例如每1週或每3週(例如，患者接受約2至約20，或例如約6用量的多重特異性抗原結合分子)。亦可在較高的初回負載用量後，投予1回或複數回的低用量。但是，也可使用其他的投藥制度。能夠使用通常的方法及測定法、容易地監控此療法的過程。

【0160】 應理解的是，上述的製劑或治療的方法的任一、能夠使用本發明的免疫偶聯物代替或附加於結合於FIX及/或FIXa以及FX的多重特異性抗原結合分子而實施。

【0161】 H．製品

在本發明的另一面向中，提供一種製品，其包含可用於治療、預防及/或診斷上述病症的材料。製品包含容器及容器上的標籤或容器附屬的附件(仿單)。較佳的容器包含，例如，瓶子、小瓶、注射器、IV溶液包等。容器類可由各種材料如玻璃或塑膠等製成。容器可保有組成物的單體，也可與對症狀的治療、預

防及/或診斷為有效的別的組成物組合而保有，且也可具有無菌的存取口(例如，容器是具有可被皮下注射針刺穿的塞子的靜脈內投予用溶液袋或小瓶)。組成物中至少一個有效成分是本發明的多重特異性抗原結合分子。標籤或附件顯示組成物用於治療所選擇的症狀。此外，製品可包含(a)第一容器，其為收容包含本發明的多重特異性抗原結合分子的組成物之第一容器；及(b) 第二容器，其為收容包含細胞毒性劑或其它的治療劑的組成物之第二容器。本發明的此態樣的製品，進而更包括顯示組成物為特定症狀治療用的附件(仿單)，又或額外的，製品更包含第二(或第三)容器，其包括醫藥上可容許的緩衝劑，如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、Ringer氏溶液及葡萄糖溶液。也可包含其他緩衝劑、稀釋劑、濾膜、針頭及注射器等，從其他的商業的觀點或使用者的立場所需要的器材。

【0162】 本發明的其他的一態樣是關於重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子，重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子的製造方法，及控制抗原結合分子的重鏈及輕鏈的締合的方法。

【0163】 本發明的抗原結合分子是關於，重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子，使構成抗原結合分子的重鏈及輕鏈與目標的重鏈及輕鏈組合，重鏈的恆定區(CH1)及輕鏈恆定區(CL)的決定的位置的胺基酸殘基是相互電荷為相斥的胺基酸殘基(同種的電荷)的抗原結合分子。

本發明中，將不作為目標的重鏈及輕鏈的組合的CH1及CL的決定的位置的胺基酸殘基設定為相互電荷為相斥的胺基酸殘基(設定為同種的電荷)，利用電荷的斥力，能夠防止與不是目標的重鏈及輕鏈的組合的形成，其結果，能夠形成目標的重鏈及輕鏈的組合。

【0164】 本發明中「控制締合」、「締合被控制」是指，控制成為所期望的締合狀態的方式，更具體而言，控制以重鏈及輕鏈間不形成不期望的締合的

方式形成。

【0165】 本發明中「界面」通常是指進行締合(相互作用)時的締合面，形成界面的胺基酸殘基是指，通常提供該締合的多肽區域所包含的1個或複數個的胺基酸殘基，更佳為締合時接近且與相互作用有關的胺基酸殘基。具體地、該相互作用包含締合時接近的胺基酸殘基彼此間形成氫鍵、靜電的相互作用、鹽橋的情況等。

【0166】 詳細而言，本發明中「形成界面的胺基酸殘基」為在構成界面的多肽區域中，該多肽區域所包含的胺基酸殘基。構成界面的多肽區域為，例示一個例子，是指在抗原結合分子(例如抗體)、配位子、受體、基質等之中，負責分子間選擇性的結合的多肽區域。具體而言，在抗原結合分子中，能夠例示重鏈恆定區，重鏈可變區，輕鏈恆定區，輕鏈可變區等。

【0167】 本發明中的胺基酸殘基的「改變」是指，具體而言，將原本的胺基酸殘基置換為其他的胺基酸殘基、使原本的胺基酸殘基產生缺失、添加新的胺基酸殘基等，較佳為將原本的胺基酸殘基置換為其他的胺基酸殘基。

【0168】 在本發明的抗原結合分子的較佳的態樣是，控制締合前的不作為目標的重鏈及輕鏈的組合的CH1及CL的決定的位置的胺基酸殘基具有電荷為相斥的胺基酸殘基(具有同種的電荷)的抗原結合分子。上述抗原結合分子中，藉由將胺基酸殘基改變為相互電荷為相斥的(具有同種的電荷)的胺基酸殘基，經由其電荷的斥力，能夠阻礙此等胺基酸殘基彼此間的締合。

【0169】 因此，在上述抗原結合分子中，經改變的胺基酸殘基以形成界面的多肽區域中，在締合時相互接近的胺基酸殘基為佳。

【0170】 在締合時接近的胺基酸殘基能夠藉由，例如，解析多肽的立體結構、調查該多肽的締合時形成界面的多肽區域的胺基酸序列而找出。在界面相互接近的胺基酸殘基是本發明的抗原結合分子中「改變」的較佳標的。

【0171】 已知胺基酸中，有帶電荷胺基酸。一般而言，作為帶正電荷胺基酸(正電荷胺基酸)已知有離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。作為帶負電荷胺基酸(負電荷胺基酸)已知為天冬胺酸(D)、麩胺酸(E)等。此外，作為不帶電胺基酸或非極性胺基酸已知有丙胺酸(A)、天冬醯胺(N)、半胱胺酸(C)、麩醯胺(Q)、甘胺酸(G)、異白胺酸(I) 、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、苯丙胺酸(F)、脯胺酸(P)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)、色胺酸(W)、酪胺酸(Y)或纈胺酸(V)等。

因此，本發明中相互電荷為相斥的(具有同種的電荷)的胺基酸是指，

(1)一方的胺基酸為帶正電胺基酸、另一方的胺基酸也是帶正電胺基酸；

(2)一方的胺基酸為帶負電胺基酸、另一方的胺基酸也是帶負電胺基酸。

【0172】 胺基酸的改變能夠藉由該領域的習知的各種方法進行。此些方法，不被下述所限定，能夠藉由部位特異的變異誘導法(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275，Zoller, MJ, and Smith, M.(1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors.Methods Enzymol. 100, 468-500 ， Kramer,W, Drutsa,V, Jansen,HW, Kramer,B, Pflugfelder,M, and Fritz,HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456，Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367，Kunkel,TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection.Proc Natl Acad Sci U S A. 82, 488-492)、PCR變異法，盒式變異法(cassette mutagenesis)等的方法進行。

【0173】 胺基酸的改變，能夠列舉例如，不帶電胺基酸或非極性胺基酸改變為帶正電胺基酸，不帶電胺基酸或非極性胺基酸改變為帶負電胺基酸，帶正

電胺基酸改變為帶負電胺基酸，帶負電胺基酸改變為帶正電胺基酸。此外，本發明中胺基酸的改變也包含不帶電胺基酸或非極性胺基酸改變為別的不帶電胺基酸或非極性胺基酸，帶正電胺基酸改變為別的帶正電胺基酸，帶負電胺基酸改變為別的帶負電胺基酸。

【0174】 本發明中胺基酸的改變可為重鏈及輕鏈的分別1次加1個，也可為1次加複數個。且加於重鏈及輕鏈的改變的數目相互之間可為相同、亦可相異。

【0175】 本發明中胺基酸的改變亦可為對重鏈或輕鏈的一方加上複數個成為帶正電胺基酸的改變，另一方加上複數個成為帶負電胺基酸的改變。此外，也可在重鏈或輕鏈的相同鏈加上複數個改變為帶正電胺基酸的改變及改變為帶負電的胺基酸的改變。此外，此改變亦可適當地組合成為不帶電胺基酸或非極性胺基酸的改變、改變不帶電胺基酸或非極性胺基酸。

【0176】 本發明的改變，例如也能夠一方的鏈的胺基酸不產生改變直接使用，此情況時不必然於重鏈及輕鏈的雙方加上改變，可以僅在一方的鏈加上改變。

【0177】 本發明的抗原結合分子中，供給改變的胺基酸殘基的數目並無特別限制，例如，改變抗體的恆定區的情況時，為了不降低與抗原的結合活性，或不提升免疫原性，較佳為盡量改變少數的胺基酸殘基。上述「少數」是指，例如，1～30個左右的數目，較佳為1～20個左右的數目，進而較佳為1～15個的數目，最佳為1～5個的數目。

【0178】 本發明的抗原結合分子的輕鏈恆定區較佳為人類輕鏈恆定區。且，抗原結合分子的輕鏈恆定區存在例如IgK(Kappa)，IgL1，IgL2，IgL3，IgL6，IgL7 (Lambda)類型的恆定區。本發明的抗原結合分子的輕鏈恆定區並無特別限定使用複數個種類的輕鏈的情況時，個別的輕鏈可為相異類型的輕鏈，例如Kappa與Lambda。作為人類IgK(Kappa)恆定區及人類IgL7 (Lambda)恆定區，依照

基因多型性的複數個的異型(Allotype)序列記載於Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No.91-3242，本發明可為其中的任一者。

【0179】 為了改善抗原結合分子的機能、抗原結合分子的安定性等，亦可依照需要改變抗體恆定區，特別是重鏈恆定區。作為改善抗原結合分子的機能的改變，能夠列舉例如，增強或減弱抗原結合分子與Fc γ 受體(Fc γ R)的結合的改變，增強或減弱抗原結合分子與FcRn的結合的改變，增強或減弱抗原結合分子的細胞傷害活性(例如，ADCC活性，CDC活性等)的改變等。又亦可包含，改善抗原結合分子的異質性(heterogeneitY)的改變，改善免疫原性及/或藥物動力學的改變。

【0180】 此外，有報告指出IgG抗體的重鏈C末端序列的異質性，C末端胺基酸的離胺酸殘基的欠缺，及因C末端的2個胺基酸的甘胺酸、離胺酸兩者的欠缺而使C末端羧基的醯胺化(Anal Biochem. 2007 Jan 1;360(1):75-83.)。

因此，本發明中，為了減低重鏈C末端的異質性，較佳使用使C末端的離胺酸，或C末端的離胺酸及甘胺酸欠缺的IgG。

【0181】 使用源由於人類的序列之嵌合體抗體及人源化抗體，認為在人體內的抗原性低，因此能夠用於治療目的等的對人類投予的情況。

【0182】 作為本發明的較佳抗原結合分子，能夠列舉例如，具有二種以上的CH1及二種以上的CL的異種聚合物。該異種聚合物較佳為結合於2種以上的抗原決定基，能夠例示例如，多重特異性抗體。

【0183】 作為本發明的多重特異性抗體較佳可列舉雙重特異性抗體。亦即，作為本發明的抗原結合分子的較佳態樣，可列舉例如，由2種的重鏈(第一重鏈及第二重鏈)與，2種的輕鏈(第一輕鏈及第二輕鏈)所構成的雙重特異性抗體。

【0184】 進一步描述關於本發明的抗原結合分子的較佳態樣的「雙重特異性抗體」，上述「第一重鏈」是指形成抗體的2個重鏈(H鏈)中的一方的H鏈，第

二H鏈是與第一H鏈相異的另一方的H鏈的。也就是說，能夠使2個的H鏈中任意的一方作為第一H鏈，另一方作為第二H鏈。同樣地，「第一輕鏈」是指形成雙重特異性抗體2個的輕鏈(L鏈)中的一方的L鏈，第二L鏈是指與第一L鏈相異的另一方的L鏈，能夠使2個的L鏈中的一方任意地作為第一L鏈，另一方作為第二L鏈。通常，第一L鏈及第一H鏈是源由於結合於某抗原(或抗原決定基)的同一抗體，第二L鏈及第二H鏈也是源由於結合於某抗原(或抗原決定基)的同一抗體。在此，將第一H鏈及L鏈所形成的L鏈-H鏈對稱為第一對，第二H鏈及L鏈所形成的L鏈-H鏈對稱為第二對。製作成為第二對的由來的抗體時、所使用的抗原(或抗原決定基)與製作成為第一對的由來的抗體時所使用的抗原(或抗原決定基)較佳為相異。亦即，第一對及第二對所辨認的抗原可以為相同，但是以結合於相異的抗原(或抗原決定基)為佳。此情況時，第一對及第二對的H鏈及L鏈以具有相互為相異的胺基酸序列為佳。第一對及第二對結合於相異的抗原決定基的情況時，該第一對及第二對可辨認完全相異的抗原，也可辨認同一抗原上的相異的部位(相異的抗原決定基)。此外，也可以一方辨認蛋白質、胜肽、基因、醣等的抗原，另一方辨認放射性物質、化療劑、源由於細胞的毒素等細胞傷害性物質。然而，考慮欲製作具有組合特定的H鏈及L鏈所形成的對的抗體的情況時，能夠任意地決定該特定的H鏈及L鏈作為第一對及第二對。

【0185】 以下，詳細說明具有2種的重鏈恆定區CH1(CH1-A及CH1-B)以及2種的輕鏈恆定區(CL-A及CL-B)的IgG型雙重特異性抗體的情況，同樣地本發明亦能夠應用於其他的抗體。

【0186】 欲獲得經由第一CH1-A及第一CL-A辨認一方的抗原決定基，且，經由第二CH1-B及第二CL-B結合於另一方的抗原決定基的方式的雙重特異性抗體的情況時，該抗體的生產中分別表現4種的鏈，則理論上具有能夠生產10種類的抗體分子的可能性。

【0187】 此情況，例如，如果以抑制CH1-A及CL-B及/或CH1-B及CL-A間的締合的方式進行控制的話，則能夠優先取得所期望的抗體分子。

【0188】 例如，能夠舉例，將形成CH1-A及CL-B間的界面的胺基酸殘基改變為具有正電荷的胺基酸殘基，形成CH1-B及CL-A間的界面的胺基酸殘基改變為具有負電荷的胺基酸殘基。藉由此改變，不作為目標的CH1-A及CL-B間的締合因為形成界面的胺基酸殘基的任一方皆為正電荷因此而受到抑制，CH1-B及CL-A間的締合也因為形成界面的胺基酸殘基的任一方皆為負電荷而受到抑制，因此不作為目標的CH1-A及CL-B間的締合以及CH1-B及CL-A間的締合、因為形成界面的胺基酸殘基相互為相同電荷而受到抑制。其結果，能夠有效率地獲得產生做為目標的CH1-A及CL-A間的締合以及做為目標的CH1-B及CL-B間的締合的抗體。且，做為目標的CH1-A及CL-A間的締合、因為形成界面的胺基酸殘基具有相互為異種的電荷因此而被促進，作為目標的CH1-B及CL-B間的締合也因為形成界面的胺基酸殘基具有相互為異種的電荷而被促進。其結果，能夠有效率的獲得產生做為目標的締合的抗體。

【0189】 此外，形成CL-A及CH1-B間的界面的胺基酸殘基為相互地不帶電胺基酸或非極性胺基酸的情況時，能夠列舉將形成CH1-A及CL-B間的界面的胺基酸殘基改變為具有正電荷的胺基酸殘基。藉由此改變，不作為目標的CH1-A及CL-B間的締合因為形成界面的胺基酸殘基的任一皆為正電荷而受到抑制。另一方面，作為目標的CH1-A及CL-A間的締合及作為目標的CH1-B及CL-B間的締合因為形成界面的胺基酸殘基是相互不造成電荷斥力的胺基酸，與電荷為相斥的胺基酸的情況時相比，更容易發生締合。其結果，能夠有效率的獲得產生做為目標的CH1-A及CL-A間的締合、以及做為目標的CH1-B及CL-B間的締合的抗體。且，在此例子中的形成CL-A及CH1-B間的界面的胺基酸殘基不是相互地不帶電胺基酸或非極性胺基酸的情況時，亦可將其改變為相互地為不帶電胺基酸

或非極性胺基酸。

【0190】 此外，形成CL-B及CH1-B間的界面的胺基酸殘基是在CH1-B中為不帶電胺基酸或非極性胺基酸的情況時，能夠列舉將形成CH1-A及CL-A間的界面的胺基酸殘基改變為一方為具有正電荷、另一方為具有負電荷的胺基酸殘基，加上將CL-B中形成CL-B及CH1-B間的界面的胺基酸殘基改變為與施加於CH1-A的改變為具有相同電荷的改變。藉由此種改變，做為目標的CH1-A及CL-A間的締合因形成界面的胺基酸殘基為正電荷及負電荷的組合而被促進，另一方面，做為目標的CH1-B及CL-B間的締合因形成界面的胺基酸殘基是相互之間電荷不相斥的胺基酸而不被抑制。作為其結果，能夠有效率的得到產生做為目標的CH1-A及CL-A間的締合以及作為目標的CH1-B及CL-B間的締合的抗體。且，此例子中形成CL-B及CH1-B間的界面的胺基酸殘基不是在CH1-B為不帶電胺基酸或非極性胺基酸的情況時，亦可將其改變為不帶電胺基酸或非極性胺基酸。

【0191】 此外，藉由利用本發明的締合控制，能夠控制CH1彼此間(CH1-A及CH1-B)，或CL彼此間(CL-A及CL-B)的締合。

發明所屬技術領域具有通常知識者，能夠適當地得知關於經由本發明所欲控制的締合的所希望的多肽中，在締合時、接近CH1及CL的界面的胺基酸殘基的種類。

【0192】 此外，發明所屬技術領域具有通常知識者能夠利用公共的分子庫等，適當地取得人類、猴、小鼠及兔子等的生物中，能夠利用的抗體的CH1或CL的序列。更具體而言，藉由後述的實施例所記載的手段，能夠取得CH1或CL的胺基酸序列情報。

【0193】 例如，關於後述的實施例所示的雙重特異性抗體，作為締合時的CH1及CL的界面中接近(相對或接觸)的胺基酸殘基的具體例，能夠列舉以下的組合。

・CH1的EU編號175號的麩醯胺(Q)與、相對(接觸)的CL的Kabat編號180號的蘇胺酸(T)或絲胺酸(S)

・CH1的EU編號175號的麩醯胺(Q)與、相對(接觸)的CL的Kabat編號131號的蘇胺酸(T)或絲胺酸(S)

・CH1的EU編號175號的麩醯胺(Q) 與、相對(接觸)的CL的Kabat編號131號的絲胺酸(S) 或蘇胺酸(T)以及180號的絲胺酸(S) 或蘇胺酸(T)

・CH1的EU編號147號的離胺酸(K)以及175號的麩醯胺(Q) 與、相對(接觸)的CL的Kabat編號131號的絲胺酸(S)或蘇胺酸(T)以及180號的絲胺酸(S)或蘇胺酸(T)

【0194】 本發明中作為EU編號而記載的號碼是依照EU numbering(Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No.91-3242)而記載者。且在本發明中，「EU編號X號的胺基酸殘基」，「EU編號X號的胺基酸」(X為任意的數)也可以解讀為「相當於EU編號X號的胺基酸殘基」，「相當於EU編號X號的胺基酸」。如後述的實施例所示，改變此等胺基酸殘基，藉由實施本發明的方法，能夠優先獲得所期望的抗原結合分子。

【0195】 在一個態樣中，本發明提供一種抗原結合分子，是重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子，該抗原結合分子中、重鏈及輕鏈中的從以下的(a)～(c)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中所選擇1組或2組以上的胺基酸殘基是相互電荷為相斥的胺基酸殘基；

(a)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，CL所包

含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基。

【0196】 上述抗原結合分子中，「相互電荷為相斥的胺基酸殘基」或「具有同種的電荷的胺基酸殘基」以，例如，從以下的(X)或(Y)中任一的組所包含的胺基酸殘基選擇為佳；

(X) 麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(Y) 離胺酸(K)、精胺酸(R)或組胺酸(H)。

【0197】 上述抗原結合分子中，作為相互電荷為相斥的胺基酸殘基的組，具體而言，能夠列舉以下的胺基酸殘基的組；

(a)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基，

(d)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基。

【0198】 提供一種抗原結合分子，上述抗原結合分子中，重鏈及輕鏈中的從以下的(a1)～(c2)所示胺基酸殘基的組所組成的群組中所選擇的1組或2組以上的胺基酸殘基是相互電荷為相斥的胺基酸殘基；

(a1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(a2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基為

離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，

(b1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(b2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，

(c1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基分別為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基分別為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(c2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基分別為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基分別為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)。

【0199】 上述抗原結合分子中，作為相互電荷為相斥的胺基酸殘基，具體而言，能夠列舉以下的胺基酸殘基；

(a1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(a2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，

(b1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)

(b2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，

(c1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基分別為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基分別為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(c2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基分別為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基分別為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)

(d1)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基分別為麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)

(d2)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基分別為離胺酸(K)、組胺酸(H)或精胺酸(R)。

【0200】 本發明的抗原結合分子除上述之外能夠進一步適用在CH1及CL的界面導入電荷的斥力，抑制不作為目標的CH1及CL的締合的技術(WO2013065708)。具體而言，具有CH1及CL的抗原結合分子中，從由以下的(a)～(d)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇1組或2組以上的胺基酸殘基為相互電荷為相斥的抗原結合分子。

(a)重鏈的恆定區(CH1)所包含的胺基酸殘基的EU編號147號的胺基酸殘基，及輕鏈恆定區(CL)所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號160號的胺基酸殘基。

(d)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號213號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號123號的胺基酸殘基。

【0201】 本發明的抗原結合分子能夠進一步適用，於重鏈的第二恆定區(CH2)或重鏈的第三的恆定區(CH3)的界面導入電荷的斥力、抑制不作為目標的重鏈之間的締合的技術，於重鏈可變區及輕鏈可變區的界面導入電荷的斥力、抑制不作為目標的重鏈及輕鏈的締合的技術，將存在於重鏈可變區及輕鏈可變區的界面的形成疏水性核心(core)的胺基酸殘基改變為具有電荷的極性胺基酸、抑制不作為目標的重鏈及輕鏈的締合的技術(WO2006/106905參照)。

【0202】 於CH2或CH3的界面導入電荷的斥力、抑制不期望的重鏈彼此間的締合的技術中，作為在重鏈的其他的恆定區的界面接觸的胺基酸殘基，能夠列舉例如相對於CH3區域中EU編號356號及EU編號439號，EU編號357號及EU編號370號，EU編號399號及EU編號409號的區域。關於抗體恆定區的編號是參考Kabat等人的文獻(Kabat EA et al． 1991． Sequences of Proteins of Immunological Interest． NIH)，重鏈恆定區的編號是以EU編號表示。

【0203】 更具體而言，例如，在含有2種的重鏈CH3區域的抗原結合分子中，第1重鏈CH3區域中，從由以下的(1)～(3)所示胺基酸殘基的組所選擇的1組至3組的胺基酸殘基為相互電荷為相斥的抗原結合分子；

(1)重鏈CH3區域所包含的胺基酸殘基的EU編號356號及439號的胺基酸殘基，

(2)重鏈CH3區域所包含的胺基酸殘基的EU編號357號及370號的胺基酸殘基，

(3)重鏈CH3區域所包含的胺基酸殘基的EU編號399號及409號的胺基酸殘

基。

【0204】 進而，與上述第1重鏈CH3區域為相異的第2重鏈CH3區域中，從前述(1)～(3)所示胺基酸殘基的組所選擇的胺基酸殘基的組，對應於前述第1重鏈CH3區域中相互電荷為相斥的前述(1)～(3)所示的胺基酸殘基的組的1組至3組的胺基酸殘基，為與前述第1重鏈CH3區域中對應胺基酸殘基為電荷的不為斥力的抗體。

【0205】 上述(1)～(3)所記載的個別的胺基酸殘基為締合時相互接近。發明所屬技術領域具有通常知識者，能夠利用市售的軟體經由同源模擬法(Homology modeling)，在所期望的重鏈CH3區域或重鏈恆定區，找出對應於上述(1)～(3)所記載的胺基酸殘基的部位，以供適宜地改變該部位的胺基酸殘基。

【0206】 上述抗原結合分子中，「電荷為相斥」或「具有同種的電荷」意指，例如，2個以上的胺基酸殘基的任一者，具有上述(X)或(Y)中任一的群所包含的胺基酸殘基。

【0207】 較佳態樣之上述抗原結合分子，亦可為第1重鏈CH3區域及第2重鏈CH3區域經由雙硫鍵而交聯。

【0208】 本發明中做為提供於「改變」的胺基酸殘基，不限於上述抗原結合分子的可變區或抗體的恆定區的胺基酸殘基。發明所屬技術領域具有通常知識者，能夠利用市售的軟體經由同源模擬法在多肽變異體或異種聚合物中，找出形成界面的胺基酸殘基，以控制締合的方式提供於改變該部位的胺基酸殘基。同源模擬法是使用市售的軟體、預測蛋白質的立體構造的方法之一。建構未知立體構造的蛋白質的構造的情況時，首先探索與其相同性高的已經決定立體構造的蛋白質。接著，以上述的立體構造為鑄型(模板)、構築構造為未知的蛋白質的構造、接著以分子動力學的方法進行最佳化、預測未知的蛋白質的立體構造的方法。

【0209】 於重鏈可變區及輕鏈可變區的界面導入電荷為相斥、抑制不作為目標的重鏈及輕鏈的締合的技術中，作為在重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的界面進行接觸的胺基酸殘基，能夠列舉例如，VH上的kabat編號39號(FR2領域)的麩醯胺(Q)與，相對(接觸)的VL上的Kabat編號38號(FR2領域)的麩醯胺(Q)。進而較佳例示，VH上的Kabat編號45號(FR2)的白胺酸(L)與相對的VL上的Kabat編號44號(FR2)的脯胺酸(P)。且，關於此等的編號參考Kabat等人的文獻(Kabat EA et al. 1991. Sequence of Proteins of Immunological Interest. NIH)。

【0210】 因為已知此等胺基酸殘基在人類及小鼠中為高度保留 (J. Mol. Recognit. 2003; 16: 113-120)，關於實施例所示的抗原結合分子以外的VH及VL的締合，也能夠經由改變對應於上述胺基酸殘基的胺基酸殘基，而控制抗原結合分子的可變區。

【0211】 具體而言，能夠列舉形成VH及VL的界面的2個殘基以上的胺基酸殘基為相互電荷為相斥的胺基酸殘基的抗原結合分子。

更具體而言，能夠列舉從以下的(a)或(b)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇1組或2組的胺基酸殘基的抗原結合分子；

(a)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號39號的胺基酸殘基，及VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號38號的胺基酸殘基，

(b)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基，及VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基。

【0212】 上述(a)或(b)所記載的個別的胺基酸殘基在締合時相互接近。發明所屬技術領域具有通常知識者，能夠利用市售的軟體經由同源模擬法，在所希望的VH或VL，找出對應上述(a)或(b)所記載的胺基酸殘基，適當地提供於改變該部位的胺基酸殘基。

【0213】 關於上述抗原結合分子，「相互電荷為相斥的胺基酸殘基」較佳

為，例如從以下的(X)或(Y)中任一的組所包含的胺基酸殘基所選擇；

(X)　麩胺酸(E)或天冬胺酸(D)，

(Y)　離胺酸(K)、精胺酸(R)或組胺酸(H)。

【0214】　將存在於VH及VL的界面形成疏水性核心的胺基酸殘基改變為具有電荷的極性胺基酸，抑制不作為目標的重鏈及輕鏈的締合的技術中，作為在VH及VL的界面能夠形成疏水性核心的胺基酸殘基，較佳能夠例示例如，VH上的Kabat編號45號(FR2)的白胺酸(L)及，對應的VL上的Kabat編號44號(FR2)的脯胺酸(P)。且，關於此等部位的編號參考Kabat等人的文獻(Kabat EA et al. 1991. Sequence of Proteins of Immunological Interest. NIH)。

【0215】　一般而言，「疏水性核心(hydrophobic core)」是指，在締合的多肽的內側、疏水性胺基酸的側鏈所集合形成的部分。疏水性胺基酸包含，例如丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸等。此外，疏水核心的形成也有關係到疏水性胺基酸以外的胺基酸殘基(例如酪胺酸)之情事。此等疏水性核心與親水性胺基酸的側鏈露出於外側的親水性表面，共同成為促進水溶性的多肽的締合的驅動力。相異的2個的分域的疏水性胺基酸存在於分子表面、暴露於水分子，則熵增加、且自由能也增大。因此，2個分域為了使自由能減少、進行安定化，相互進行締合，將界面的疏水性胺基酸埋入分子內部，形成疏水核心。

【0216】　認為發生多肽的締合時，藉由將形成疏水性核心的疏水性胺基酸改變為帶電荷的極性胺基酸，抑制疏水性核心的形成，其結果，多肽的締合受到抑制。

【0217】　發明所屬技術領域具有通常知識者，藉由解析所期望的抗原結合分子的胺基酸序列，能夠得知有無疏水性核心的存在，及形成部位(區域)。亦即本發明的抗原結合分子，其特徵在於，其為例如，將在界面的能夠形成疏水性

核心的胺基酸殘基改變為帶電的胺基酸殘基的抗原結合分子。更具體而言，能夠列舉以下的(1)及(2)的任何一方為帶電荷的胺基酸殘基的抗原結合分子。以下的(1)及(2)所示的胺基酸殘基的側鏈為鄰近，能夠形成疏水性核心。

(1)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基

(2)VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基

【0218】 作為上述抗原結合分子中帶電荷的胺基酸殘基，較佳能夠列舉麩胺酸(E)、天冬胺酸(D)、離胺酸(K)、精胺酸(R)、組胺酸(H)。更佳為麩胺酸(E)、離胺酸(K)。

【0219】 上述(1)及(2)所記載的胺基酸殘基，通常在人類及小鼠中分別為

(1)白胺酸(L)，

(2)脯胺酸(P)。

因此本發明的較佳態樣為，將此等胺基酸殘基提供於改變(例如，置換為帶電荷的胺基酸)。且，上述(1)及(2)的胺基酸殘基的種類，不必限定為上述的胺基酸殘基，相當於該胺基酸的其他的胺基酸亦可。

【0220】 本發明的抗原結合分子能夠進而使用其他的習知技術。例如，促進第一VH(VH1)與第一VL(VL1)，及/或第二VH(VH2)與第二VL(VL2)的締合的方式，將存在於一方的H鏈的可變區的胺基酸側鏈置換為更大的側鏈(knob; 突起)，將存在於另一方的H鏈的相對可變區的胺基酸側鏈置換為更小的側鏈(hole; 空隙)，藉此以能夠將突起配置於空隙的方式、促進VH1與VL1，及/或VH2與VL2的締合，結果能夠進而抑制VH1與VL2，及/或VH2與VL1的締合(WO1996/027011，Ridgway JB et al., Protein Engineering (1996) 9, 617-621，Merchant AM et al. Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681)。

【0221】 例如，人類IgG1的情況，能夠列舉為了將一方的H鏈的CH3區域之胺基酸側鏈設為更大側鏈(knob; 突起)而加上Y349C，T366W的改變，為了將

另一方的H鏈的CH3區域的胺基酸側鏈設為小的側鏈而加上D356C，T336S，L368A，Y407V的改變。

【0222】 本發明的抗原結合分子能夠進而應用其他的習知技術。將抗原結合分子的一方的H鏈的CH3的一部分設為與該部分對應的IgA由來的序列，於另一方的H鏈的CH3的互補部分、使用導入與該部分對應的IgA由來的序列之strand-exchange engineered domain CH3，因CH3的互補締合化而能夠更有效率地製作做為目標的抗原結合分子 (Protein Engineering Design & Selection, 23; 195-202, 2010)。

【0223】 本發明的抗原結合分子能夠進而應用其他的習知技術。在製作雙重特異性抗體中，例如藉由在二種類的H鏈的可變區分別加入相異的胺基酸改變，藉此賦予等電點的差，經由利用上述等電點的差、以離子交換層析而進行精製，能夠製作做為目標的雙重特異性抗體(WO2007/114325)。

【0224】 本發明的抗原結合分子亦可將前述技術與下述技術組合，此技術為將在關係於IgG與ProteinA的結合的部位的EU編號435號的胺基酸殘基改變為Arg等的對ProteinA的結合力的相異的胺基酸。藉由使用本技術，使H鏈及Protein A的相互作用產生變化，藉由使用Protein A管柱，能夠有效率地僅將異源二聚化的抗原結合分子進行精製。且，本技術亦可不與前述技術組合，單獨使用。

【0225】 本發明的改變亦能夠使用於如以下的抗原結合分子。能夠列舉例如，具有以促進第一VH(VH1)與第一VL(VL1)，及/或第二VH(VH2)與第二VL(VL2)的締合的方式，VH1藉由第一CH1連結至一方的Fc區域，VL1與第一CL連結，VH2藉由第二CL連結至另一方的Fc區域，VL2與第二CH1連結的構造的抗原結合分子(WO09/80254)。

【0226】 本發明的抗原結合分子能夠將上述習知技術以複數個，例如2個以上組合使用。此外，本發明的抗原結合分子亦可為以施加上述習知技術的改

變之物為基礎而進行製作之物。

【0227】 藉由利用後述的本發明的締合控制方法，能夠有效率地製作例如，具有活性的抗原結合分子。作為該活性，可列舉例如，結合活性、中和活性、細胞傷害活性、促效劑活性、拮抗劑活性，酵素活性等。促效劑活性是指，藉由抗原結合分子結合於受體等的抗原，傳導細胞內訊息等、誘導任何的生理的活性的變化的活性。生理的活性，能夠列舉但不限定為例如，增殖活性、生存活性、分化活性、轉錄活性、膜輸送活性、結合活性、蛋白質分解活性、磷酸化/去磷酸化活性、氧化還元活性、轉移活性、核酸分解活性、脫水活性、誘導細胞死亡活性、誘導細胞凋亡(apoptosis)活性等。

【0228】 又依據本發明的方法，能夠有效率地製作與所期望的抗原結合、或與所期望的受體結合的抗原結合分子。

【0229】 本發明的抗原並無特別限定，可為任何的抗原。抗原的例子，能夠列舉但不受此限定例如，受體或其片段、癌抗原、MHC抗原、分化抗原等。

【0230】 此外，本發明的受體的例子，能夠列舉例如，屬於造血因子受體家族，細胞介素受體家族，酪胺酸激酶型受體家族，絲胺酸/蘇胺酸激酶型受體家族，TNF受體家族，G蛋白質共軛型受體家族，GPI錨定(anchor)型受體家族，酪胺酸磷酸酶型受體家族，接著因子家族，賀爾蒙受體家族，等的受體家族的受體等。有多數的文獻關於屬於此等受體家族的受體、及其特徵，能夠列舉例如，Cooke BA., King RJB., van der Molen HJ. ed. New Comprehensive Biochemistry Vol.18B "Hormones and their Actions Part II"pp.1-46 (1988) Elsevier Science Publishers BV., New York, USA，Patthy L. (1990) Cell, 61: 13-14.，Ullrich A., et al. (1990) Cell, 61: 203-212.，Massagul J. (1992) Cell, 69: 1067-1070.，Miyajima A., et al. (1992) Annu. Rev. Immunol., 10: 295-331.，Taga T. and Kishimoto T. (1992) FASEB J., 7: 3387-3396.，Fantl WI., et al. (1993) Annu. Rev. Biochem., 62:

453-481，Smith CA., et al. (1994) Cell, 76: 959-962.，Flower DR. (1999) Biochim. Biophys. Acta, 1422: 207-234.，宮坂昌之監督、細胞工學別冊手冊系列「接著因子手冊」(1994) (秀潤社、東京、 日本)等。屬於上述受體家族的具體受體，能夠列舉例如，人類或小鼠紅血球生成素(EPO)受體，人類或小鼠顆粒性白血球聚落刺激因子(G-CSF)受體，人類或小鼠血小板生成素(TPO)受體，人類或小鼠胰島素受體，人類或小鼠Flt-3配位子受體，人類或小鼠血小板衍生生長因子(PDGF)受體，人類或小鼠干擾素(IFN)-α，β受體，人類或小鼠瘦素受體，人類或小鼠成長賀爾蒙(GH)受體，人類或小鼠介白素(IL)-10受體，人類或小鼠類胰島素生長因子(IGF)-I受體，人類或小鼠白血病抑制因子(LIF)受體，人類或小鼠睫狀神經營養因子(CNTF)受體等(hEPOR: Simon, S. et al. (1990) Blood 76, 31-35.; mEPOR: D'Andrea, AD. Et al. (1989) Cell 57, 277-285.; hG-CSFR: Fukunaga, R. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87, 8702-8706.; mG-CSFR: Fukunaga, R. et al. (1990) Cell 61, 341-350.; hTPOR: Vigon, I. et al. (1992) 89, 5640-5644.; mTPOR: Skoda, RC. Et al. (1993) 12, 2645-2653.; hInsR: Ullrich, A. et al. (1985) Nature 313, 756-761.; hFlt-3: Small, D. et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91, 459-463.; hPDGFR: Gronwald, RGK. Et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85, 3435-3439.; hIFNα/βR: Uze, G. et al. (1990) Cell 60, 225-234.及Novick, D. et al. (1994) Cell 77, 391-400.)。

【0231】 癌抗原是伴隨著細胞的惡性化所表現的抗原，又稱為腫瘤特異性抗原。此外，細胞癌化時出現於細胞表面、蛋白質分子上等的異常醣鏈也是癌抗原，稱為癌醣鏈抗原。癌抗原的例子，較佳可列舉例如，以肺癌為始表現於複數種癌症的EpCAM(Proc Natl Acad Sci U S A. (1989) 86 (1), 27-31)(其多核苷酸序列於RefSeq登錄號碼NM_002354.2，多肽序列於RefSeq登錄號碼NP_002345.2分別記載。)、CA19-9、CA15-3、唾液酸化SSEA-1(SLX)等。

【0232】 MHC抗原可大致分為MHC class I抗原及MHC class II抗原，MHC class I抗原包括HLA-A、-B、-C、-E、-F、-G、-H，MHC class II抗原包括HLA-DR、-DQ、-DP。

【0233】 分化抗原包含CD1、CD2、CD3、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD16、CD18、CD19、CD20、CD21、CD23、CD25、CD28、CD29、CD30、CD32、CD33、CD34、CD35、CD38、CD40、CD41a、CD41b、CD42a、CD42b、CD43、CD44、CD45、CD45RO、CD48、CD49a、CD49b、CD49c、CD49d、CD49e、CD49f、CD51、CD54、CD55、CD56、CD57、CD58、CD61、CD62E、CD62L、CD62P、CD64、CD69、CD71、CD73、CD95、CD102、CD106、CD122、CD126、CDw130等。

【0234】 本發明的抗原結合分子亦可為雙重特異性抗體，此種情況時，該抗體所辨認的抗原(或抗原決定基)能夠從上述受體或其片段、癌抗原、MHC抗原、分化抗原等之中任意地選擇2個。例如可以從受體或其片段選擇2個，從癌抗原選擇2個，從MHC抗原選擇2個，從分化抗原選擇2個。此外，也能夠例如，從受體或其片段，癌抗原，MHC抗原及分化抗原任意地選擇的2個中、分別各選擇1個。

【0235】 又本發明提供重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子的製造方法。本發明的製造方法的較佳態樣為，重鏈及輕鏈的締合受到控制的抗原結合分子的製造方法，

(1)將編碼為CH1及CL的核酸以如以下的(a)～(c)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇1組或2組以上的胺基酸殘基成為相互電荷為相斥的胺基酸殘基的方式，來改變核酸的步驟，

(a)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，CL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號131號及180號的胺基酸殘基

(2)將前述經改變的核酸導入宿主細胞，使宿主細胞表現該核酸的培養步驟，

(3)從前述宿主細胞的培養物回收抗原結合分子的步驟。

【0236】 又本發明是關於包含改變核酸的步驟之製造方法，其為在包含前述步驟(1)中，以相互電荷為相斥的胺基酸殘基是從上述的(X)或(Y)中任一的群所包含的胺基酸殘基中所選擇的方式改變核酸。

進而本發明是關於包含改變核酸的步驟之製造方法，其包含在前述步驟(1)中，將形成VH及VL的界面的2個殘基以上的胺基酸殘基以相互電荷為相斥的胺基酸殘基的方式、進行改變核酸。較佳為，相互電荷為相斥的胺基酸殘基為，例如以下的(a)或(b)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇任1組的胺基酸殘基；

(a)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號39號的胺基酸殘基，及VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號38號的胺基酸殘基，

(b)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基，及VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基。

【0237】 上述的相互電荷為相斥的胺基酸殘基較佳為從上述的(X)或(Y)中任一的組所包含的胺基酸殘基所選擇。

【0238】 又本發明提供控制抗原結合分子的重鏈及輕鏈的締合的方法。作為本發明的締合控制方法的較佳態樣，是抗原結合分子的重鏈及輕鏈的締合控制方法，包含從以下的(a)～(c)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇1組或2組以上的胺基酸殘基成為相互電荷為相斥的胺基酸殘基之方式的改變核酸的

方法；

(a)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號180號的胺基酸殘基，

(b)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號175號的胺基酸殘基，及CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號的胺基酸殘基，

(c)CH1所包含的胺基酸殘基的EU編號147號及175號的胺基酸殘基，CL所包含的胺基酸殘基的EU編號131號及180號的胺基酸殘基。

【0239】 又本發明關於一種締合控制方法，其為包含在前述步驟(1)中，以相互電荷為相斥的胺基酸殘基是從上述的(X)或(Y)中任一的群所包含的胺基酸殘基中所選擇的方式、進行改變核酸的方法。

進而本發明是關於締合控制方法，其為包含在前述步驟(1)中，將形成VH及VL的界面的2殘基以上的胺基酸殘基以成為相互電荷為相斥的胺基酸殘基的方式、進行改變核酸的步驟。較佳為，相互電荷為相斥的胺基酸殘基是從例如以下的(a)或(b)所示的胺基酸殘基的組所組成的群組中選擇任1組的胺基酸殘基；

(a)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號39號的胺基酸殘基，及VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號38號的胺基酸殘基，

(b)VH所包含的胺基酸殘基的Kabat編號45號的胺基酸殘基，及VL所包含的胺基酸殘基的Kabat編號44號的胺基酸殘基。

【0240】 根據本發明的締合控制方法，如上所述，能夠優先地且有效率地取得所希望的雙重特異性抗體。亦即，能夠從單體混合物中，使所希望的異種聚合物之雙重特異性抗體有效率地形成。

【0241】 本發明的上述方法中之「改變核酸」是指對應於本發明中經由「改變」所導入的胺基酸殘基的方式、而改變核酸。更具體而言，將編碼原(改變前)胺基酸殘基的核酸，改變成編碼經由改變而導入的胺基酸殘基的核酸。通常意

指，以成為編碼目標的胺基酸殘基的密碼子的方式，對原本的核酸，進行將至少1鹼基插入，產生缺失或置換的基因操作或變異處理。亦即，編碼原本的胺基酸殘基的密碼子被置換為編碼經由改變而導入的胺基酸殘基的密碼子。此種核酸的改變能夠利用發明所屬技術領域具有通常知識者的習知的技術，例如，使用部位特異的誘發變異法，PCR變異導入法等，而適當地實施。

【0242】 又本發明提供編碼本發明的抗原結合分子之核酸。進而本發明亦包含攜帶該核酸的載體。

【0243】 又本發明關於包含本發明的抗原結合分子，及醫藥上容許的擔體的醫藥製劑。本發明中的醫藥製劑，意指通常用於疾病的治療或預防，或檢查・診斷的藥劑。

本發明的醫藥製劑能夠以發明所屬技術領域具有通常知識者習知的方法製作。此外，依照需要也能夠將本發明的抗原結合分子與其他的醫藥成分組合而製劑化。例如能夠使用水或其以外的藥學上容許的液體的無菌性溶液，或能夠以非經口使用的懸濁液劑的注射劑的形式。例如，藥學上容許的擔體或媒介，具體而言，滅菌水、生理食鹽水等、植物油、乳化劑、懸濁劑、界面活性劑、安定劑、香味劑、賦形劑、擔體(vehicle)、防腐劑、結合劑等適當組合，能夠以一般被認可的實施製藥時所要求的單位用量形態混合、藉此而製劑化。此等製劑中的有效成分量能夠設定為所指示的範圍的適當容量。

【0244】 且，本發明所記載的胺基酸序列所包含的胺基酸亦有轉譯後受到修飾的情形(例如，藉由N末端的麩醯胺的焦麩胺醯基化修飾為焦麩胺酸是發明所屬技術領域具有通常知識者習知的修飾)，此種胺基酸在轉譯後被修飾的情況當然包含在本發明所記載的胺基酸序列。

【0245】 又本案說明書中所引用的全部的先前技術文獻，作為參照置入本案說明書中。

[實施例]

【0246】 以下為本發明的方法及組成物的實施例。應理解的是，能夠參照上述的一般記載，實施各種的其他的態樣。

【0247】 前述的發明為了幫助明確的理解的目的，使用實際例子及例示詳細的記載，然而本案說明書中的記載及例示，不應解釋為限定本發明者。本案說明書中所引用的全部的專利文獻及科學文獻的公開，其全體經由參照明確地置入本案說明書中。

【0248】 [實施例1]取得適合ACE910 (Emicizumab)的各H鏈的新穎L鏈

ACE910 (Emicizumab)是顯示FVIII輔因子機能替代活性的由抗FIX(a)及抗FX所形成的人源化IgG4抗體，由分別結合於FIX(a)及FX的2種類的重鏈(Q499及J327)及共通L鏈(L404)所構成(重鏈序列編號：10及11，輕鏈序列編號：12)。做為使抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性減弱的方法及使FVIII輔因子機能替代活性提升的方法，認為有從人類抗體分子庫取得新穎L鏈的方法，該新穎L鏈具有對於抗FIX(a)抗體及抗FX抗體的個別的H鏈(Q499及J327)與共通L鏈完全相異的序列。因此，本發明者們參照參考實施例1取得圖10及表7所示的新穎L鏈。此外，本實施例中FIX(a)意指FIX及/或FIXa。

【0249】 檢驗關於此等抗體與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性。抗ACE910特應抗體的取得由以下的方法進行。首先，將ACE910(Emicizumab)的辨認FIX(a)的Q499/L404的 $F(ab')_2$及辨認FX的J 327/L404的 $F(ab')_2$投予至兔子，獲得抗Q499/L404 $F(ab')_2$兔子血清及抗J 327/L404 $F(ab')_2$兔子血清。將此等血清的硫酸銨分畫通過human IgG結合管柱以除去human IgG 反應性抗體。接著，使用Q499/L404(或J327/L404)結合管柱進行親和性精製後，經由J327/L404(或Q499/L404)結合管柱進行J327/L404(或Q499/L404)的反應性抗體的除去處理，得到特異地結合於Q499/L404(或J327/L404)的多株的抗特應抗體。

使用所獲得的抗特應抗體、以電致化學發光免疫分析測定與標記化ACE910(Emicizumab)的結合強度，評價因被測物質造成的結合抑制。首先，在抗Q499/L404特應抗體，抗J327/L404特應抗體，生物素標記ACE910(Emicizumab)及SULFO-TAG標記ACE910(Emicizumab)的混合液中、將被測物質(雙重特異性抗體)以0、1、3、10、30或100 μg/mL的濃度添加，將所得到的混合液於冷藏下培育一晚。接著，於96孔盤中添加混合液，洗淨盤後，以電致化學發光法測定結合強度。

作為一個例子，將表2所示的雙重特異性抗體Q499/QNK131//J327/JNL095(可變區：序列編號45/13//46/31，恆定區：序列編號95/99//97/101)，及，實施例3所製作的Q499/QL20//J327/JL01(可變區：序列編號45/43//46/44，恆定區：序列編號95/99//97/101)的結果顯示於圖1，ACE910(Emicizumab)依照所添加的抗體濃度、顯示抑制標記化ACE910(Emicizumab)與抗特應抗體的結合強度降低效果，另一方面，具有新穎L鏈的抗體顯著的減少與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的結合性。

如此的本發明者們成功取得，即使與ACE910(Emicizumab)具有相同的H鏈(序列編號45、46)，與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的結合性顯著的減少，且具有FVIII輔因子機能替代活性的新穎L鏈。由此，此等的雙重特異性抗體可期待能夠投予至抗ACE910(Emicizumab)特應抗體被誘導的血友病A患者。

【0250】 [表2]

檢驗與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性的雙重特異抗體

殖株名	重鏈1可變區序列編號	輕鏈1可變區序列編號	重鏈2可變區序列編號	輕鏈2可變區序列編號
Q499/QNK131//J327/JNL095	45	13	46	31
Q499/QL20//J327/JL01	45	43	46	44

【0251】 [實施例2]製作具有新穎L鏈的雙重特異性抗體的改變體及製作H

鏈的改變體

為了提升參考實施例1中所取得的具有新穎L鏈的二重特異抗體的FVIII輔因子機能替代活性，選擇抗FIX(a)抗體的新穎L鏈之QNK131(序列編號：13)，作為抗FX抗體的新穎L鏈之JNL095(序列編號：31)，經由PCR等的發明所屬技術領域習知的方法、廣泛地導入胺基酸變異，實施大規模的FVIII輔因子機能替代活性的篩選，以製作提升FVIII輔因子機能替代活性的胺基酸置換體。

且同時，使用所得到的新穎L鏈，遵照參考實施例2，對Q499及J327的全CDR，製作廣泛地導入除了半胱胺酸之外的全胺基酸變異的置換體，實施大規模的FVIII輔因子機能替代活性的篩選，以找出提升FVIII輔因子機能替代活性的胺基酸置換。

【0252】 在WO2012/067176成功取得使FVIII輔因子機能替代活性上升，且FIXa不增強抑制FVIIIa作為輔因子的活化FX反應的作用雙重特異性抗體。本最適化過程也能夠使FIXa不增強抑制FVIIIa作為輔因子活化FX反應的作用，進而提升FVIII輔因子機能替代活性，解明新的經由FXIa造成對FIX的活性化的影響(圖3(1))。圖3(1)，圖3(2)及圖4所示的FVIII輔因子機能替代活性是將參考實施例1所記載的方法中，分別將Human Factor X的濃度變更為22.9 μg/mL，磷脂質的濃度變更為6.0 μM而實施測定。此外，FIX活性化抑制活性是使用比色定量法、以因FXIa的FIX的活性化反應中降低的吸光度表示。具體而言，以下述方法實施。將以TBSB稀釋的抗體溶液5 μL與3U/mL的Human Factor IX (Christmassin M、日本血液製劑機構) 5 μL混合後，在384孔盤中以室溫培育30分鐘。添加90 ng/mL的Human Factor XIa (Enzyme Reserch Laboratories) 5 μL使混合液中的酵素反應開始，60分鐘後，添加0.5M EDTA 5 μL使其停止。呈色反應經由添加呈色基質溶液10 μL而使其開始。60分鐘的呈色反應後，使用SpectroMax 340PC384 (Molecular Devices)以測定405nm的吸光度變化。Human Factor IX、Human Factor

XIa的溶劑是含有6.0 μM 磷脂質溶液 (SYSMEX CO.)、1.5 mM $CaCl_2$的TBSB。本分析所使用的呈色基質溶液之Spectrozyme FIXa(Sekisui Diagnostics)以精製水溶解為6.7mM的溶液後、與乙二醇以5:8的比例混合使用。其結果，上述的檢體中可觀察到與不添加抗體的條件相比較、OD值的減少，顯示FIXa的生成降低。圖3所示的FVIII輔因子機能替代活性及FIX活性化抑制活性，抗體的最終濃度為100 μg/mL。此外，抗體的最終濃度為抗體溶液、Human Factor IX、及Human Factor XIa的混合溶液中的濃度。生物體內內源性的凝固反應中、FIXa經由FIX的活性化而生成，因此本活性化過程被抑制的話，則FIXa的生成量減少、進而對於具有FVIII輔因子機能替代活性的雙重特異性抗體的藉由FIXa的FX活性化的上升程度產生負面影響(圖2)。因此，為了取得具有更高的FVIII輔因子機能替代活性的雙重特異性抗體，期望能夠將FIX活性化抑制活性盡可能地達到最小。

【0253】 因此本發明者們，從上述的FVIII輔因子機能替代活性的大規模篩選的結果，比較FIX活性化抑制活性的上升，找出複數個使FVIII輔因子機能替代活性顯著上升的胺基酸改變。具體而言，是S30R，S31R，T53R (全部為Kabat numbering) 等。將此等的改變以複數個改變導入QNK131(序列編號：13)，製作QL20(QAL201)(序列編號：43)。進而，對使用QL20作為抗FIX(a)抗體的L鏈的改變體，廣泛地製作以複數個組合進行CDR中的胺基酸置換的胺基酸置換體，測定FVIII輔因子機能替代活性、FIX活性化抑制活性進行大規模篩選。其結果，找出維持FVIII輔因子機能替代活性、且使FIX活性化抑制活性減弱的改變的組合。具體而言，對抗FIX(a)抗體的L鏈的S30R/S31R/N32D，S30R/S31R/N32E，Q27R/R93D (全部為Kabat numbering) 等的由鹼基性殘基，及酸性殘基所形成的組合。

【0254】 此外，製作對於抗原非接觸部位的FR區域亦廣泛地導入胺基酸置換的胺基酸置換體，對此等的胺基酸置換體進行活性測定篩選。其結果，找

出複數個維持FIX活性化抑制活性，進而使FVIII輔因子機能替代活性上升的改變。具體而言，是將抗FIX(a)抗體的L鏈的Phe83置換為Met、Ala殘基等的胺基酸置換體，或將Arg45置換為Glu殘基的改變體中，FVIII輔因子機能替代活性呈現上升。

【0255】 除了上述的改變的組合之外，為了使抗FIX(a)側及抗FX側的兩臂的對於抗原的結合性(結合及解離)的平衡最佳化，進行廣泛地抗FIX(a)抗體及抗FX抗體的配對。具體而言，將抗FIX(a)抗體的H鏈導入Y100E、Y100eI、或G100a的缺失、及此等的組合，將L鏈導入A55E、K92R、對第 95號的Pro的插入、或L96G，及此等的組合的改變。將抗FX抗體的H鏈導入T28E/D31H或D31N/Q、I51S、G56T/R、S57V、Y59S、E61R、E62K、D65N/Q、V67L、K73I、S82bE、E102V、及此等的改變的組合，關於L鏈對JNL095(序列編號31)導入E24T、N26E、H27Q、G29S、D30S/Q/E、K31R、H32E/Q、R50Q、D92A、S94D、S95D/A、A95aY、V96T、及此等的改變的組合，使對抗原的結合性最佳化(全部為Kabat numbering)。

其結果，本發明者們成功的製作了與ACE910(Emicizumab)及在WO2012067176中顯示比ACE910(Emicizumab)更高的FVIII輔因子機能替代活性的改變體(H鏈恆定區：序列編號95，97，及L鏈恆定區：序列編號99所形成，表3所示之可變區的組合的雙重特異性抗體)相比，同樣地FIX活性化抑制活性不上升，而使FVIII輔因子機能替代活性飛越地提升的改變體(圖3(2))(H鏈恆定區：序列編號95～98的任一，L鏈恆定區：序列編號99～104的任一的組合所形成的，表4所示的可變區的組合的雙重特異性抗體)。此外，如圖4所示，明白此等的改變體相較於ACE910(Emicizumab)、最大活性及比活性同時顯著的提升。圖4所示的FVIII輔因子機能替代活性是將參考實施例1所記載的方法中，分別將Human Factor X的濃度變更為22.9 μg/mL、磷脂質的濃度變更為6.0 μM而實施測定。

【0256】 進而，FVIII輔因子機能替代活性，為了確認顯示血漿中凝血酶的生成促進效果，以發明所屬技術領域習知的方法實施凝血酶生成試驗。具體而言，在FVIII缺乏血漿(George King)72 μL中，添加以TBSB稀釋的雙重特異性抗體8 μL，在室溫培育30分鐘以上。之後，添加含有20 μM的磷脂質及5ng/mL的Human Factor XIa(Enzyme Research Laboratories)的激發劑20 μL。且，添加FluCa-Kit(Thrombinoscope)的Fluo-Buffer及Fluo-Substrate的混合溶液20 μL，開始凝固反應。凝血酶生成量的評價能夠使用凝血酶生成螢光測定・解析系統(Thrombinoscope)而實施。以抗體的最終濃度為10 μg/mL的方式添加。且，抗體的最終濃度為FVIII缺乏血漿及抗體溶液的混合溶液中的濃度。以添加抗體時的峰高(Peak height)作為凝血酶生成量的指標，表5所記載的任何一個雙重特異性抗體，與ACE910(Emicizumab，Q499/L404//J327/L404)相比，皆顯示凝血酶生成量的額外的增加。進而與作為陽性對照而添加的FVIII(Kogenate FS Bioset注；拜耳藥品)相比，複數個的改變體(QH01/QL21//JH01/JL01，QH02/QL22//JH01/JL01，QH03/QL23//JH02/JL02，QH03/QL24//JH02/JL02，QH02/QL22//JH04/JL04，QH04/QL26//JH02/JL02，QH04/QL26//JH05/JL05，QH06/QL30//JH07/JL07，QH04/QL31//JH08/JL08，QH06/QL32//JH07/JL07，QH06/QL32//JH09/JL09，QH06/QL30//JH10/JL10，QH07/QL33//JH11/JL11)中，凝血酶生成量超過健康者程度的添加FVIII 40 U/dL時的凝血酶生成量(圖5)。

【0257】 [表3]

ACE910(Emicizumab)及在WO2012067176中顯示比ACE910(Emicizumab)更高的FVIII輔因子機能替代活性的改變體的可變區的組合

殖株名	抗FIX(a)抗體		抗FX抗體	
	重鏈可變區序列編號	輕鏈可變區序列編號	重鏈可變區序列編號	輕鏈可變區序列編號
Q499/L377//J327/L377	45	52	46	52
Q499/L248//J346/L248	45	53	50	53
Q354/L324//J259/L324	49	54	51	54
Q460/L334//J327/L334	48	55	46	55
Q499/L334//J327/L334	45	55	46	55

【0258】 [表4]

僅FVIII輔因子機能替代活性飛越地提升的改變體

殖株名	抗FIX(a)抗體		抗FX抗體	
	重鏈可變區序列編號	輕鏈可變區序列編號	重鏈可變區序列編號	輕鏈可變區序列編號
QH01/QL21//JH01/JL01	56	61	73	84
QH02/QL22//JH01/JL01	57	62	73	84
QH03/QL23//JH02/JL02	58	63	74	85
QH03/QL24//JH02/JL02	58	64	74	85
QH02/QL22//JH03/JL03	57	62	75	86
QH02/QL22//JH04/JL04	57	62	76	87
QH02/QL22//JH02/JL02	57	62	74	85
QH04/QL25//JH02/JL02	59	65	74	85
QH04/QL26//JH02/JL02	59	66	74	85
QH04/QL26//JH05/JL05	59	66	77	88
QH04/QL28//JH05/JL05	59	67	77	88
QH04/QL28//JH06/JL06	59	67	78	89
QH04/QL29//JH05/JL05	59	68	77	88
QH04/QL29//JH06/JL06	59	68	78	89
QH06/QL30//JH07/JL07	60	69	79	90
QH04/QL31//JH08/JL08	59	70	80	91
QH06/QL32//JH07/JL07	60	71	79	90
QH06/QL32//JH09/JL09	60	71	81	92
QH06/QL30//JH10/JL10	60	69	82	93
QH07/QL33//JH11/JL11	105	72	83	94

【0259】 [實施例3]製作的雙重特異性抗體的抗體PK (pharmacokinetics)

考慮到血友病A患者在藥物治療時便利性的情況時，為了減少投予頻率而希望所投予的抗體的半衰期為長。作為改善抗體PK (pharmacokinetics)的方法，主要有提升經由FcRn對血液中的再循環(recycle)的方法，及使經由對細胞的非特異

結合的攝入減少的方法(ADME and Translational Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Therapeutic Proteins (2015) p25-37)。

如實施例2所示，成功地製作抑制FIX活性化抑制活性的上升、也使FVIII輔因子機能替代活性飛躍地提升的雙重特異性抗體，在創造製作此等抗體的過程中，本發明者們同時嘗試改善影響抗體的PK的非特異結合性。

【0260】 具體而言，已知有做為在體外(in vitro)評價非特異結合系統之評價對細胞外基質(ECM)的結合性的系統，在本分析系統中進行評價(US patent 2014/0080153)。其結果雖然，在實施例2中顯示較高FVIII輔因子機能替代活性的改變體Q499/QL20//J327/JL01(可變區：序列編號45/43/46/44)的ECM結合、與ACE910(Emicizumab)相比為非常高，於抗FIX(a)抗體的H鏈導入G97D、Y100D、Y100E等的改變，於抗FIX(a)抗體的L鏈導入N32D、N32E、A55E等的改變的改變體(Hch恆定區：序列編號95～98，Lch恆定區：序列編號99～104的任一的組合所形成，表5所示的可變區的組合)則成功地使ECM結合顯著地減少(圖6)。

【0261】 且，實施對下述改變體的小鼠靜脈內投予試驗，其為將提升經由FcRn的血中再循環的ACT-Fc改變(Mabs, (2017) Vol.9, No.5, 844-853)加至抗體的恆定區部分的改變體。抗體投予後、經時地採取血液得到血漿，以LC-MS/MS法測定血漿中的投予抗體濃度，將血漿中的抗體濃度的經時變化數據以WinNonlin ver 7.0(Certara)分析，計算抗體廓清率(CL)。其結果，與不加上ACT-Fc改變的改變體QH01/QL21//JH01/JL01(可變區：序列編號56/61//73/84)，或QH02/QL22//JH02/JL02(可變區：序列編號57/62//74/85)相比較，加上ACT-Fc改變的改變體QH04/QL28//JH05/JL05(可變區：序列編號59/67//77/88)，QH04/QL28//JH06/JL06(可變區：序列編號59/67//78/89)，QH04/QL29//JH05/JL05(可變區：序列編號59/68//77/88)，QH04/QL29//JH06/JL06(可變區：序列編號59/68//78/89)成功地顯著改善抗體PK

(廓清率：CL)(圖7)。

【0262】 [表5]

顯示對ECM低結合性的雙重特異性抗體的可變區的組合

殖株名	抗FIX(a)抗體		抗FX抗體	
	重鏈可變區序列編號	輕鏈可變區序列編號	重鏈可變區序列編號	輕鏈可變區序列編號
QH01/QL21//JH01/JL01	56	61	73	84
QH02/QL22//JH02/JL02	57	62	74	85
QH04/QL28//JH05/JL05	59	67	77	88
QH04/QL28//JH06/JL06	59	67	78	89
QH04/QL29//JH05/JL05	59	68	77	88
QH04/QL29//JH06/JL06	59	68	78	89
QH06/QL30//JH07/JL07	60	69	79	90
QH04/QL31//JH08/JL08	59	70	80	91
QH06/QL32//JH07/JL07	60	71	79	90
QH06/QL32//JH09/JL09	60	71	81	92
QH06/QL30//JH10/JL10	60	69	82	93
QH07/QL33//JH11/JL11	105	72	83	94

【0263】 [實施例4]雙重特異性抗體的製造

如此地本發明者們，為了創造藥效方面及物理性質優異的抗體，對雙重特異性抗體的2種類的重鏈(H鏈)及2種類的輕鏈(L鏈)進行改變導入。

使雙重特異性抗體表現的情況時，因為使2種類的H鏈及2種類的L鏈表現，作為組合、認為有10種類的組合。其中具有目標的雙重特異性的組合僅有1種類，因此，為了取得目標的雙重特異性抗體，必須要從10種類的抗體中精製1種類的目標的抗體，效率極低且困難。作為解決此問題的方法，有藉由實施IgG H鏈的CH3區域的胺基酸置換，使組合2種類的H鏈的IgG優先分泌的方法、為了更有效率地得到目標分子，已知有以促進目標的H鏈及L鏈的締合的方式，可變區

或CH1-CL分域界面的胺基酸置換及其組合(WO2013065708)，此外也進行新的改變配對的研究。

【0264】 製作的抗體及製作方法

以下的記載中，將抗FIX(a)抗體側的重鏈記為Q，輕鏈記為κ，抗FX抗體側的重鏈記為J，輕鏈記為λ。

使用作為模板(Template)序列的雙重特異性抗體Q1014-G4T1k.LG.A5/AL869AE.F83M-kT0//J1494-G4T1h.LG.A5/YL681K27Q-lam1NL95(可變區：序列編號106/108//109/111，恆定區：序列編號107/99//110/101)，製作導入表6所記載的改變的組合的改變體。

雖然本次的實驗目的是評價重鏈及輕鏈的締合的控制，1種類的重鏈具有容易以同源(homo)締合的恆定區的情況，加上如圖8(8)～(10)所示2種類的重鏈以異源(hetero)締合的錯誤配對(mispair)分子，包含圖8(2)～(7)所示的錯誤配對分子，表現全部共9種類的錯誤配對分子，因此對目標的分子(圖8(1))的分析及評價成為困難。因此，為了抑制1種類的重鏈以同源締合，於重鏈(Q及J)的恆定區分別導入Knob(突起)的改變及Hole(空隙)的改變(KiH: Knobs into Hole)(序列編號107、110)，將錯誤配對所表現的抗體從9種類限制成3種類(圖8(8)～(10))而進行分析。

轉染時(transfection)時，以3種條件的質體量的比(Q:κ：J：λ=1:3:1:1、1:1:1:1、1:1:1:3)使4條鏈表現，以發明所屬技術領域習知的方法進行精製。以輕鏈過剩的條件表現的情況時，若重鏈及輕鏈間的控制不充分、則促進錯誤配度的形成。相反地，以3個條件全部能達到目標的雙重特異性抗體的形成比例高的情況，則能夠推論所導入的改變對為控制能力高。

此外，作為CIEX(Cation Exchange Chromatography：陽離子交換層析)分析時的錯誤配對的標準品，分別準備實施Q/κ/J或Q/λ/J的3條鏈的表現，具有共通輕鏈的標準品(Q/κ//J/κ、Q/λ//J/λ)。

【0265】 分析及解析方法

分析使用Alliance system (Waters)經由CIEX方法，實施所製作的抗體的分析。分析管柱使用YMC-BioPro SP-F, 4.6×100 mm，使用以CX-1 pH Gradient Buffer A, pH 5.6 (Thermo)作為移動相A，以 CX-1 pH Gradient Buffer B, pH 10.2 (Thermo)作為移動相B的2液梯度法而實施。測定以280 nm的波長進行。使用Empower3(Waters)實施數據解析，計算所驗出的各峰的比例。主峰的雙重特異性抗體的峰選定為，4條鏈表現時、除了單一的峰以外，未有其他的峰時，以此峰作為主峰；有複數個峰時，以與共通輕鏈的錯誤配對標準品的峰不重疊的峰作為主峰。

【0266】 結果及討論

將由分析數據所計算出的雙重特異性抗體的峰比例整理為表6；各層析圖整理於圖9。

找出顯示與WO2013065708中已知的改變組合中， No.10(於CH1的EU編號147號的胺基酸殘基及於CL的Kabat編號180號的胺基酸殘基的配對)，及No.11(於CH1的EU編號147號的胺基酸殘基及於CL的Kabat編號131號的胺基酸殘基的配對)同等的控制能力的新改變配對No.14(於CH1的EU編號175號的胺基酸殘基及於CL的Kabat編號180號的胺基酸殘基的配對)，No.15(於CH1的EU編號175號的胺基酸殘基及於CL的Kabat編號131號的胺基酸殘基的配對)。

此外，找出與已知的組合No.6(於CH1的EU編號147號的胺基酸殘基及EU編號175號的胺基酸殘基，於CL的Kabat編號131號的胺基酸殘基及Kabat編號160號的胺基酸殘基的配對)同樣地控制能力高的新改變配對No.9(於CH1的EU編號147號的胺基酸殘基及EU編號175號的胺基酸殘基，於CL的Kabat編號131號的胺基酸殘基及Kabat編號180號的胺基酸殘基的配對)。

進而，已知經由VH所包含的Kabat編號39號的胺基酸殘基及VL所包含的

Kabat編號38號的胺基酸殘基的改變配對、促進重鏈及輕鏈的特異的締合(WO2013065708)。因此，製作對No.9導入此改變配對的No.18、No.19，進行評價。其結果，確認加上任何的改變的情況皆顯示高的控制能力。

此外，將本發明新找出的No.9改變配對，應用於具有與KiH為相異的H鏈締合化促進改變配對(E356K-K439E)的模板(Template)(Q1014Q39E-G4T1A5LG409K.E356K/ AL869Q38KAE.F83M-kT0//J1494Q39K-G4T1A5LG409K.K439E/ YL681.K27Q.Q38E-lam1NL95(可變區：序列編號112/113//114/115，恆定區：序列編號117/99//116/101))的情況時，確認顯示高的控制能力(No.20: Q1014Q39E-G4T1th2A5LG409K.E356K/AL869Q38KAE.F83M-k0MTtl17E160Q//J1494Q39K-G4T1th13A5LG409K.K439E/YL681.K27Q.Q38E-lam1p9(可變區：序列編號112/113//114/115，恆定區：序列編號119/100//118/102))。

【0267】 [表6]

導入的改變及各表現條件中雙重特異性抗體的比例(%)

No.	Q鏈										J鏈								Fc	雙重特異性抗體比例(%)		
	H鏈(Q)				L鏈(κ)				H鏈(J)				L鏈(λ)							質體量的比 (Q:κ:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180		1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
1	K	-	K	-	E	-	E	E	E	E	E	E	E	K	K	K	K	K	KiH	100.00	99.63	99.84
2	-	-	K	-	-	-	E	E	E	-	E	E	E	-	K	K	K	K	KiH	99.89	99.80	99.58
3	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	E	-	-	-	-	K	-	K	KiH	94.57	95.90	94.63
4	-	-	K	-	-	-	-	E	E	-	E	E	-	-	-	-	K	K	KiH	96.95	98.67	49.99
5	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	E	-	K	-	-	K	KiH	89.47	82.13	42.25
6	-	-	K	-	-	-	E	E	-	-	E	E	-	-	-	K	K	-	KiH	99.15	98.98	95.23
7	-	-	-	-	-	-	E	-	-	-	E	-	E	-	K	K	-	-	KiH	98.19	93.81	81.57
8	-	-	K	-	-	-	-	E	-	-	-	E	E	-	K	-	K	-	KiH	83.85	79.87	23.41
9	-	-	K	-	-	-	E	-	E	-	E	E	-	-	-	K	-	K	KiH	97.53	97.75	96.62
10	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	-	-	-	-	-	K	KiH	83.72	78.41	43.93
11	-	-	-	-	-	-	E	-	-	-	E	-	-	-	-	K	-	-	KiH	91.72	86.80	36.37
12	-	-	K	-	-	-	-	E	-	-	-	E	-	-	-	-	K	-	KiH	82.07	78.11	23.14
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	K	-	-	-	KiH	73.93	66.69	24.94
14	-	-	K	-	-	-	-	-	E	-	-	E	-	-	-	-	-	K	KiH	80.27	76.61	46.85
15	-	-	K	-	-	-	E	-	-	-	-	E	-	-	-	K	-	-	KiH	84.05	87.10	79.13
16	-	E	E	-	-	-	K	-	K	-	-	K	-	-	-	E	-	E	KiH	98.30	95.98	81.09
17	-	E	E	-	-	-	K	K	-	-	-	K	-	-	-	E	-	-	KiH	93.48	83.38	50.66
18	E	-	K	-	K	-	E	-	E	K	E	E	-	E	-	K	-	K	KiH	96.50	99.24	99.85
19	K	-	K	-	E	-	E	-	E	E	E	E	-	K	-	K	-	K	KiH	99.59	98.42	97.75
20	E	-	K	-	K	-	E	-	E	K	E	E	-	E	-	K	-	K	E356K/ K439E	79.51	85.59	82.39

「－」顯示未導入改變。且，個別的殘基編號為H鏈可變區及L鏈可變區及

L鏈恆定區以Kabat numbering，H鏈恆定區以EU numbering表示。

【0268】 根據本發明，找出使與抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的反應性減弱，且顯示FVIII輔因子機能替代活性的新穎輕鏈，及，具有該輕鏈的雙重特異性抗體中，FIX活性化抑制活性不上升、使FVIII輔因子機能替代活性提升的重鏈及輕鏈的胺基酸置換及其組合。此等的胺基酸置換、其組合等，有用於創作製造較ACE910(Emicizumab)更優異的具有FVIII輔因子機能代替活性的雙重特異性抗體。

【0269】 [參考實施例1]

作為提升ACE910的FVIII輔因子機能替代活性的方法，認為有從人類抗體分子庫中取得對於抗FIX(a)抗體及抗FX抗體的分別的H鏈(Q499及J327)、具有與共通L鏈完全相異的序列的新穎L鏈之方法。

【0270】 本發明者們，參照發明所屬技術領域具有通常知識者習知的方法，具體而言，(Biochemical and Biophysical Research Communications, (2000), 275, 2, 553-557) 等，重新製作將抗ACE910(Emicizumab)特應抗體的L鏈部分以人類L鏈分子庫置換後之分子庫，對於生物素標記人類FIXa或生物素標記人類FX實施淘洗(panning)操作，取得具有FVIII輔因子機能替代活性的新穎L鏈。

【0271】 其結果，找出作為具有FVIII輔因子機能替代活性的雙重特異性抗體的抗人類FIX(a)抗體L鏈可變區之QNK131(序列編號：13)，QNK284(序列編號：14)，QNK315(序列編號：15)，QNL182(序列編號：16)，QNL492(序列編號：17)，QNL576(序列編號：18)，作為抗人類FX抗體L鏈可變區之JNK131(序列編號：19)，JNK163(序列編號：20)，JNK252(序列編號：21)，JNK263(序列編號：22)，JNK339(序列編號：23)，JNK348(序列編號：24)，JNK351(序列編號：25)，JNK360(序列編號：26)，JNK378(序列編號：27)，JNK382(序列編號：28)，JNL036(序列編號：29)，JNL072(序列編號：30)，JNL095(序列編號：31)，JNL176(序

列編號：32)，JNL208(序列編號：33)，JNL224(序列編號：34)，JNL260(序列編號：35)，JNL056(序列編號：36)，JNL059(序列編號：37)，JNL226(序列編號：38)，JNL250(序列編號：39)，JNL263(序列編號：40)，JNL281(序列編號：41)。

【0272】 將具有此等新穎L鏈的各種雙重特異性抗體以發明所屬領域技術人員習知的方法表現，進行精製。經配製的抗體顯示於表7(顯示殖株名，重鏈可變區的序列編號，輕鏈可變區的序列編號)。且，新穎L鏈可變區僅使用於一方，另一方使用ACE910的共通L鏈之L404的可變區(序列編號：45)，H鏈的可變區使用Q499的可變區(序列編號：45)及J327的可變區(序列編號：46)。此外，殖株名為了簡便使用新穎L鏈的名稱。且，抗FIX(a)抗體的H鏈恆定區使用QC1(序列編號：95)，L鏈恆定區使用CL1(序列編號：99)，抗FX抗體的H鏈恆定區使用JC1(序列編號：97)，L鏈恆定區使用CL3(序列編號：101)。

使用經精製的各種雙重特異性抗體，以該發明所屬技術領域技術人員習知的方法評價FVIII輔因子機能替代活性。具體而言，使用以下的方法進行測定。反應全部在室溫進行。以含有0.1%牛血清白蛋白的Tris緩衝生理食鹽水(以下，稱為TBSB)稀釋的抗體溶液5 μL與150ng/mL的Human Factor IXa beta (Enzyme Reserch Laboratories) 5 μL混合後，在384孔盤中以室溫培育30分鐘。添加24.7 μg/mL的Human Factor X (Enzyme Reserch Laboratories) 5 μL使此混合液中的酵素反應開始，4分鐘後，添加0.5M EDTA 5 μL使其停止。呈色反應藉由添加呈色基質溶液5 μL而使其開始。30分鐘的呈色反應後，使用SpectroMax 340PC384 (Molecular Devices)測定405nm的吸光度變化。Human Factor IXa beta，Human Factor X的溶劑是含有4.0 μM 磷脂質溶液 (SYSMEX CO.)、1.5 mM $CaCl_2$的TBSB。本分析所使用的呈色基質溶液之S-2222(SEKISUI MEDICAL)以精製水溶解為1.47mg/mL。經精製的各種雙重特異性抗體的FVIII輔因子機能替代活性的測定結果顯示於圖10。測量圖10所示的FVIII輔因子機能替代活性時，所用的抗

體的最終濃度為，新穎抗FIX(a)輕鏈所構成的抗體為66.7 μg/mL，新穎抗FX輕鏈所構成的抗體為100 μg/mL。且，抗體的最終濃度為抗體溶液、Human Factor IXa beta，及Human Factor X的混合溶液中的濃度。確認到任一的新穎L鏈所構成的雙重特異性抗體皆具有FVIII輔因子機能替代活性。

【0273】 [表7]

配製的具有新穎L鏈的雙重特異性抗體

殖株名	重鏈可變區 序列編號	輕鏈可變區 序列編號
QNK131	45	13
QNK284	45	14
QNK315	45	15
QNL182	45	16
QNL492	45	17
QNL576	45	18
JNK131	46	19
JNK163	46	20
JNK252	46	21
JNK263	46	22
JNK339	46	23
JNK348	46	24
JNK351	46	25
JNK360	46	26
JNK378	46	27
JNK382	46	28
JNL036	46	29
JNL072	46	30
JNL095	46	31
JNL176	46	32
JNL208	46	33
JNL224	46	34
JNL260	46	35
JNL056	46	36
JNL059	46	37
JNL226	46	38
JNL250	46	39
JNL263	46	40
JNL281	46	41

【0274】 [參考實施例2]

製作對於ACE910的H鏈的Q499及J327的全CDR，廣泛地導入除了半胱胺酸

之外的全胺基酸變異的置換體。使用此等置換體及參考實施例1所得到的新穎L鏈，實施大規模的FVIII輔因子機能替代活性的篩選，找出使FVIII輔因子機能替代活性提升的胺基酸置換。例如，對於抗FIX(a)抗體的新穎L鏈之QNK131(可變區：序列編號13)導入胺基酸置換改變，取得QAL187(可變區：序列編號42)，QAL201(可變區：序列編號43)。同樣地，對於抗FX抗體的新穎L鏈的JNL095(可變區：序列編號31)導入胺基酸置換改變，取得JYL280(可變區：序列編號44)。且，抗FIX(a)抗體的H鏈恆定區使用QC1(序列編號：95)，L鏈恆定區使用CL1(序列編號：99)，抗FX抗體的H鏈恆定區使用JC1(序列編號：97)，L鏈恆定區使用CL3(序列編號：101)。

其結果，如以下的表8所示、解明有幾種的胺基酸置換能夠提升對於ACE910(Emicizumab)的FVIII輔因子機能替代活性。FVIII輔因子機能替代活性使用如下方法:對於抗FX抗體的H鏈改變體使用如[參考實施例1]所記載的方法，對於抗FIX(a)抗體的H鏈改變體使用如[參考實施例1]所記載的方法中、僅將Human factor IXa beta的濃度變更為450ng/mL而實施。表8顯示各胺基酸置換體的對於ACE910(Emicizumab)的比活性(表中的各數值)。表8的(-)顯示抗體的表現量為低。

【0275】 [表8]

對於Q499及J327進行胺基酸置換的改變的雙重特異性抗體的FVIII輔因子機能替代活性

改變抗FIX(a)抗體的H鏈

位置	變異	A	I	L	M	P	V	G	N	Q	S	T	D	E	H	K	R	F	W	Y
31	Y	0.4	0.0	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	-	1.0	0.0	0.0	0.0	3.5	0.0	0.0	0.0	10.0	/
32	Y	0.6	1.3	0.0	0.0	0.0	1.5	-	1.4	2.0	0.0	6.2	2.2	0.1	0.9	1.2	0.0	6.1	0.6	/
33	D	-	-	-	0.0	-	0.1	-	0.0	-	-	0.2	/	0.1	-	-	-	-	-	-
34	I	1.2	/	10.7	8.9	0.0	0.0	2.4	-	8.0	0.2	2.9	0.2	1.5	0.0	1.1	0.0	41.8	13.2	0.0
35	Q	0.4	4.6	76.2	-	39.0	45.7	73.9	0.0	/	22.8	56.0	0.0	0.1	0.1	1.4	0.0	0.5	0.0	0.1
50	S	5.4	1.0	0.9	4.1	0.0	-	2.8	6.0	0.0	/	0.0	3.3	0.0	-	0.2	0.0	1.2	3.3	1.3
51	I	0.0	/	-	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	-	0.3	0.0	0.0	-	-	0.0	0.0	-	0.0	0.0
52	S	1.1	4.8	0.0	0.0	0.0	3.8	1.0	9.9	8.1	/	-	13.1	0.0	34.0	0.1	-	26.0	8.2	2.0
52a	P	0.4	-	0.7	-	/	0.1	4.9	0.0	1.6	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	-	0.0	0.0	0.1	1.3
53	S	0.9	0.1	0.3	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	/	1.4	0.1	0.0	1.3	0.0	0.2	0.3	0.0	0.2
54	G	1.3	0.0	0.0	-	0.0	0.0	/	0.0	0.1	1.2	-	0.0	0.0	-	0.0	-	-	0.0	0.1
55	Q	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.2	3.9	0.0	/	-	0.0	-	0.0	4.1	-	7.4	0.0	0.0	0.0
56	S	-	0.0	1.9	13.1	0.2	0.0	3.2	0.0	-	/	0.2	1.1	0.6	6.2	0.8	1.9	0.0	-	25.8
57	T	2.7	2.1	3.0	3.1	0.2	1.7	-	0.9	3.8	2.6	/	0.2	1.6	1.9	4.2	0.7	2.3	1.5	2.0
58	Y	-	1.7	1.9	0.4	-	1.1	0.2	5.0	0.6	0.6	14.7	3.8	-	3.8	3.6	0.2	4.5	1.5	/
59	Y	0.0	0.5	-	1.0	0.0	1.0	0.0	0.1	-	-	-	0.0	1.5	-	0.0	0.0	1.0	0.4	/
60	R	3.7	4.1	3.4	3.9	1.2	3.4	2.8	-	4.1	3.5	2.3	-	-	4.1	3.7	/	4.0	0.0	-
61	R	1.8	1.5	1.5	1.6	1.7	1.6	2.0	2.1	2.2	0.0	1.9	1.1	0.7	3.7	-	/	1.7	1.1	-
62	E	3.3	1.1	1.8	1.3	3.4	1.4	4.2	4.8	4.4	5.2	4.5	6.0	/	3.0	3.0	0.0	-	1.6	0.0
63	V	2.9	2.5	3.1	1.3	1.0	/	0.1	0.5	0.1	0.4	1.1	0.5	0.1	3.5	0.1	0.0	4.0	0.5	6.6
64	K	1.2	1.5	1.3	1.2	0.0	1.1	1.1	1.0	1.2	1.3	1.1	0.4	0.4	1.2	/	4.8	0.0	0.8	1.1
65	G	2.1	4.4	3.0	2.9	0.2	1.2	/	3.5	20.4	2.3	3.1	3.8	2.5	4.1	1.4	2.7	2.5	3.5	3.3
95	R	0.0	0.4	0.0	-	0.1	0.2	0.0	0.0	1.1	0.0	0.1	-	-	-	1.2	/	0.0	0.0	0.0
96	T	5.5	0.5	0.4	1.6	0.1	1.3	-	3.3	15.0	15.0	/	4.2	1.5	1.6	0.5	0.3	1.3	2.1	2.6
97	G	-	0.1	0.0	0.3	3.1	0.4	/	1.4	0.7	2.1	0.4	11.6	1.8	1.2	0.2	0.1	1.0	1.9	1.1
98	R	4.5	9.0	9.5	5.8	2.2	4.1	5.7	7.7	7.6	5.7	8.1	3.7	4.1	5.8	4.0	/	5.8	3.9	8.2
99	E	3.4	10.4	7.0	5.5	5.8	7.0	1.7	3.0	4.3	4.0	4.8	3.4	/	4.2	2.2	2.0	3.3	1.8	3.6
100	Y	1.6	5.0	1.6	3.3	2.7	3.4	1.2	3.2	1.5	1.3	1.6	3.0	1.5	3.2	1.9	2.2	2.1	3.6	/
100a	G	3.4	1.1	5.1	5.8	0.4	0.6	/	2.7	-	1.7	1.0	2.6	0.9	2.5	6.5	7.1	2.1	2.0	2.7
100b	G	5.3	1.0	0.4	0.4	0.8	0.9	/	1.1	1.0	2.3	1.1	1.4	1.2	0.6	-	0.2	0.0	0.0	0.2
100c	G	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	/	1.1	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0
100d	W	0.0	0.5	0.3	0.3	0.3	0.6	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	10.3	/	3.6
100e	Y	3.1	4.5	3.7	3.0	0.4	4.9	1.0	5.1	3.2	3.8	5.2	1.7	1.5	9.4	1.1	-	3.1	1.5	/
100f	F	11.7	24.9	7.6	8.6	7.8	23.2	-	18.6	6.3	8.0	11.3	1.3	2.0	0.7	0.0	0.6	/	0.1	0.7
101	D	3.2	4.1	2.1	1.8	8.6	3.9	2.3	3.2	2.6	3.1	2.9	/	2.7	2.4	2.3	2.5	2.1	3.0	2.5
102	Y	4.4	4.1	4.6	4.1	4.6	5.8	6.3	4.3	4.3	2.6	5.9	8.6	6.5	4.6	3.6	3.2	3.9	3.5	/

改變抗FX抗體的H鏈

位置	變異	A	I	L	M	P	V	G	N	Q	S	T	D	E	H	K	R	F	W	Y
31	D	-	8.9	13.0	14.2	-	11.0	15.5	14.7	14.6	15.3	12.5	/	14.0	17.4	12.6	11.2	13.7	13.3	13.6
32	N	10.7	0.4	0.8	5.6	0.3	1.9	3.3	/	4.1	12.5	4.2	0.2	0.8	5.2	3.1	3.5	4.4	1.5	4.3
33	N	0.4	1.8	2.8	1.7	0.0	1.2	1.2	/	1.8	3.4	0.1	0.2	0.0	0.0	1.5	0.1	0.0	0.2	0.0
34	M	2.6	11.0	12.1	/	-	12.4	-	-	-	-	1.6	-	-	7.8	-	-	7.4	1.3	3.4
35	D	3.4	4.2	3.1	6.6	-	5.0	3.5	13.1	11.4	5.0	0.3	/	11.4	6.0	-	-	3.5	4.8	2.3
50	D	3.1	0.3	0.2	0.5	-	2.4	1.2	4.1	1.8	3.9	1.7	/	1.3	0.1	0.1	0.0	0.6	0.0	0.1
51	I	10.2	/	10.3	10.2	-	12.8	1.6	-	9.5	11.5	12.7	0.6	0.7	-	3.1	0.1	4.8	0.7	4.7
52	N	1.8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	/	0.7	2.9	0.0	0.1	0.5	3.5	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
52a	T	6.0	7.7	4.2	3.9	7.2	9.0	3.2	-	0.9	11.9	/	0.1	0.0	1.0	0.3	0.1	1.5	4.0	0.7
53	R	3.7	7.4	5.0	5.3	3.0	6.9	3.9	12.4	6.0	3.8	0.3	1.4	1.9	7.2	9.8	/	7.4	8.9	5.8
54	S	12.8	4.3	3.6	6.2	0.1	8.0	10.8	5.3	5.4	/	6.3	2.7	1.1	5.8	3.1	4.7	10.1	16.0	12.2
55	G	11.0	6.2	8.3	8.7	3.1	8.0	/	2.7	11.0	12.1	9.2	4.1	6.6	10.4	7.0	7.9	7.6	7.3	6.7
56	G	8.3	11.2	11.4	11.6	-	8.8	/	11.3	13.3	13.3	13.8	4.6	3.2	8.4	10.2	12.3	10.4	13.7	10.3
57	S	11.9	10.9	6.5	12.2	12.1	12.9	13.7	10.6	12.9	/	10.9	6.9	0.7	2.5	0.1	0.3	0.8	3.0	0.1
58	I	5.8	/	7.7	3.9	-	3.7	1.3	6.3	7.2	2.7	11.3	0.1	2.7	3.3	7.5	4.2	4.8	2.6	5.5
59	Y	3.2	11.8	5.9	3.7	0.4	1.3	1.7	5.9	7.8	7.2	9.4	6.7	6.0	12.7	4.0	3.2	4.9	6.6	/
60	N	11.0	9.0	10.4	10.2	5.0	9.6	5.2	/	6.1	2.2	1.1	10.7	4.4	2.2	4.6	10.1	9.8	10.0	11.7
61	E	17.6	12.5	10.8	6.4	6.8	2.3	7.5	2.6	11.1	12.0	7.9	3.6	/	5.3	9.6	6.9	8.1	7.7	6.9
62	E	9.5	9.9	10.6	11.1	9.3	11.6	13.6	13.0	15.2	4.2	2.9	-	/	9.3	9.8	12.6	10.0	13.7	10.9
63	F	12.5	11.3	6.3	12.1	-	12.2	13.1	12.6	10.2	12.3	-	11.3	6.3	15.9	7.8	6.2	/	16.7	16.3
64	Q	16.2	14.7	11.8	16.0	9.7	14.8	15.0	15.0	/	15.8	15.3	14.4	16.2	13.7	14.2	12.4	15.7	13.9	15.5
65	D	14.3	-	12.6	15.5	16.1	-	11.5	15.0	15.4	15.6	14.9	/	14.2	14.8	12.9	14.5	14.9	12.4	14.8
95	R	0.2	0.6	1.6	1.0	0.7	1.0	0.1	0.0	0.8	0.1	0.2	0.0	-	1.2	5.7	/	0.0	0.4	0.3
96	K	3.0	2.0	1.8	4.3	0.0	3.6	1.1	1.0	2.3	1.2	1.7	0.0	1.0	1.7	/	15.7	1.9	1.9	1.4
97	S	14.8	2.2	1.6	5.2	1.4	3.7	10.2	5.4	6.5	/	7.6	2.9	3.9	7.2	3.5	-	3.2	1.5	3.2
98	Y	2.2	1.1	1.9	7.3	0.1	1.4	1.4	1.3	1.9	1.9	1.0	0.2	0.2	8.8	1.5	7.9	6.9	4.2	/
99	G	4.6	-	-	5.2	0.0	0.5	/	7.6	7.6	6.8	1.7	8.8	3.7	6.1	5.7	7.2	6.3	3.7	4.0
100	Y	12.6	8.3	14.5	10.8	6.2	10.9	9.3	12.6	12.9	12.0	11.5	10.9	7.8	12.0	12.8	12.2	13.9	6.5	/
100a	Y	5.9	2.7	5.7	3.5	1.3	7.0	2.8	8.9	3.9	7.1	7.7	3.3	3.9	14.7	2.4	6.7	13.4	11.6	/
100b	L	4.1	10.6	/	12.9	0.6	7.2	0.0	4.8	3.9	1.9	3.1	1.5	0.3	8.0	0.8	0.2	14.8	6.2	11.2
101	D	6.5	5.2	5.4	5.3	6.7	6.8	6.7	6.7	7.0	6.8	6.2	/	7.0	3.4	4.4	4.1	-	-	-
102	E	12.1	11.7	10.8	11.7	6.9	13.3	12.6	11.2	11.3	9.4	10.2	12.5	/	10.3	10.9	10.5	10.5	12.7	12.9

【符號說明】

無。

<400> 2

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 3

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 4

Asp Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 5

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 6

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 7

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 8

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser
1 5

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 9

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 10
<211> 448

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 10

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 11
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 12
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 12

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly 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> 13
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 13

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Arg Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Leu Gly
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 111
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 15

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Thr
20 25 30

Asp Gly Lys Ala Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg
85 90 95

Ile Gln Ala Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 16

Ser Ser Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly His Lys Val Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Trp Val Pro Asn Ser Gly Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Val Thr Val Val
100 105

<210> 17
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 17

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 18

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly His Lys Val Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Trp Val Pro Asn Ser Gly Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Val Thr Val Val
100 105

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 19

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Pro Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Asn Phe Pro Trp
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Phe Lys
100 105

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 20

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Phe Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 21

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Asp Thr Ser Asn Leu Glu Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Lys Ser Glu Thr Tyr Phe Thr Phe Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ile Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr
100 105

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 22

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

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 23
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 23

Asp Ile Val 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 Thr Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Ser Val Ser Arg Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Gly 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 Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 24
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 24

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Leu His Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105 110

<210> 25
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 25

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Arg
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Tyr Gln Arg Pro Gly Gln Val Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Gly Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Ser Ser Gln
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 26

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Arg
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 27

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Ser Phe Gly Pro Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 28

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Lys Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asp Ser Ala Thr Asn Leu Arg 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 Leu Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Lys Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 29
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 29

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 30

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Pro Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Asn Lys Asn Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly His Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Gly Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 31
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 31

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Ala Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 32
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 32

Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ala Pro Gly Gln Arg
1 5 10 15

Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Leu
20 25 30

Val Ser Trp His Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Asn Asp Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln Thr
65 70 75 80

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Ala Ser Leu Arg
85 90 95

Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 33
<211> 111
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 33

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Val Ser Cys Asn Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Thr Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Ile
35 40 45

Val Ile Phe Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Val Ile Ala Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 34
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 34

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ile Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ala
85 90 95

Ser Ser Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 35

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Asn Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Ala Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Val Pro Lys Val Leu
35 40 45

Ile Ser Asp Asn Asp Gln Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Met
85 90 95

Arg Gly Phe Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 36
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 36

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 37

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Arg
20 25 30

Ala Val Ser Trp Tyr Gln His Val Pro Gly Lys Pro Pro Arg Leu Ile
35 40 45

Val Tyr His Asp Asp Val Leu Ser Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser
50 55 60

Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ala Trp Asp Ala Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 38

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 39
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 39

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Thr Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Ser
85 90 95

Gly Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 40
<211> 110
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 40

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Arg
85 90 95

Arg Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 41
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 41

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Phe Tyr
20 25 30

Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Asn Thr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 42
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 42

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 43
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 43

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 44

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 45
<211> 123
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 46

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 47

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 48
<211> 123
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 48

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 123
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 49

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 50

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 52

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 53

```
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 Lys Asn Ile Glu Arg Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 54

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 55

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 56
<211> 123
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 56

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 123
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ala Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Ser Glu Asp Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 58
<211> 122

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 58

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Asp Gly Gly Trp His Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 59
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 60

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 61

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 62
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 62

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 63

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 64
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 64

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 65

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 66

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 67

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 68

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 69

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 71

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 72

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 73
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ser Asn Thr Arg Ser Gly Thr Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 74

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asn Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 75

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Val Ile Ser Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Gln Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 77

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr His Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Ile Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 79

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 80

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 81

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Glu Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 82

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr His Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Arg Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Ile Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 83

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Glu Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 84

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 85

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 86

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Thr Gly Asn His Ile Ser Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asp Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 87
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 87

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Ser Gln Lys Gln Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 88

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 89
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 89

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Gly Ser Arg Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 90

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 91

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 92

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 93
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 93

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Gly Glu Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 94

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 95
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 95

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Arg 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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 Pro
325

<210> 96
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 96

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 Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 97
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 97

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Arg 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 98
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 98

```
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 Glu 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 Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 99
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 99

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 100
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 100

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Glu Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 101
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 101

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 102
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 102

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 103

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Glu Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Glu Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 104
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 104

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Arg Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 105
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Asp Arg Glu Asp His Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 106

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 107

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 108

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 109
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 109

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 110

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val 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 Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 111
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 111

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 112
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 112

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 113

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 114
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 115

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 116
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 116

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 117
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 117

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 118
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 118

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 Glu 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 Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 119
<211> 325
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 119

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 Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe 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 Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 120
<211> 448
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 120

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430

Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 121
<211> 448
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 121

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ala Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Ser Glu Asp Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430

Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 122
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 122

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Asp Gly Gly Trp His Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 123
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 123

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 124
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 125
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Asp Arg Glu Asp His Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Lys Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 126
<211> 213

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 126

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Arg Asp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser 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 Glu 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 Glu 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> 127
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 127

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser 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 Glu 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 Glu 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> 128
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 128

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser 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 Glu 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 Glu 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> 129
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 129

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg 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 Glu 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 Glu 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> 130
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 130

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 131
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 131

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 132
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 132

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 133
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 133

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 134
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 134

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 135
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 135

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 136
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 136

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 137
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 137

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

Thr Phe Gly 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 Glu 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 Glu 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> 138
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ser Asn Thr Arg Ser Gly Thr Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 139
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 139

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asn Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 140
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Val Ile Ser Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 141
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Gln Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 142
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 142

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 143
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 143

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr His Asn
            20                  25                  30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Ile Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
```

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 144
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 144

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 145
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 145

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 146
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Glu Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 147
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 147

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr His Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Arg Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Ile Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 148
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Glu Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 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 Gln 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln 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 Val 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 149
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 149

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 150
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 150

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Arg Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
            20                  25                  30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
        35                  40                  45

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
        115                 120                 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
    130                 135                 140
```

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 151
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 151

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Thr Gly Asn His Ile Ser Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asp Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 152
<211> 212
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 152

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Ser Gln Lys Gln Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 153
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 153

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 154
<211> 212
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 154

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Gly Ser Arg Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 155
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 155

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 156
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 156

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 157
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 157

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 158
<211> 212
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 158

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Gly Glu Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 159
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 159

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 160
<211> 123
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 160

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 161
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 161

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 162

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 163

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 164

Gln Gln Tyr Lys Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 165

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

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 166

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 167
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 167

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Ala Val Val
1 5 10

<210> 168
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 168

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 169

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 170
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 170

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 171
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 171

Tyr Tyr Asp Ala Gln
1 5

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 172

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 173
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 173

Arg Thr Gly Ser Glu Asp Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 174

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 175

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 176

Arg Thr Gly Arg Glu Asp Gly Gly Trp His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 177
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 177

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 178

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 179
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 179

Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 180
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 180

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 181

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 182

Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 183

His Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 184

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 185
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 185

Arg Thr Asp Arg Glu Asp His Gly Trp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 187

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 188

Gln Gln Tyr Lys Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 189

Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 190

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 191

Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 192
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 192

Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 193

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 194
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 194

Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 195

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 196

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 197
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 197

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 198
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 198

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 199

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 200

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 201

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 202

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 203

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 204

Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 205

Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 206

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 207

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 208
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 208

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 209

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 210
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 210

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 211

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 212
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 212

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 213

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 214

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 215

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 216
<211> 11

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 216

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 217

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 218

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 219

Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 220

Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr
1 5

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 221

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 222

Asp Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 223

Asp Ser Asn Thr Arg Ser Gly Thr Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 224

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 225
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 225

Asn Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 226
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 226

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asn

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 227

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 228

Asp Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 229
<211> 17

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 229

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Val Ile Ser Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 230
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 230

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 231
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 231

Gln Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 232

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gln

<210> 233
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 233

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 234
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 234

Gln Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 235
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 235

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 236

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 237
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 237

His Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 238

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 239

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 240
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 240

Gln Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 241
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 241

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 242

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 243
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 243

Gln Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 244
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 244

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 245

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 246
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 246

Gln Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 247
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 247

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 248

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 249
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 249

His Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 250

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Arg Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 251

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 252

Gln Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 253

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 254

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 255

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

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 256

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 257
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 257

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 258

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

<210> 259
<211> 7

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 259

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 260

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 261
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 261

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

<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 262

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 263

Gln Val Trp Asp Ser Ser Asp Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 264

Glu Gly Asn Gln Ile Ser Gln Lys Gln Val His
1 5 10

<210> 265
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 265

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 266

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Val Val
1 5

<210> 267
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 267

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His
1 5 10

<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 268

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 269

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 270

Glu Gly Asn Gln Ile Gly Ser Arg Glu Val His
1 5 10

<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 271

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 272

Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
1 5

<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 273

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His
1 5 10

<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 274

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造合成序列

<400> 275

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 276

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His
1 5 10

<210> 277
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 277

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 278
<211> 10

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 278

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 279

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His
1 5 10

<210> 280
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 280

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 281

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 282

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

<210> 283
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 283

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 284

Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
1 5

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 285

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His
1 5 10

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 286

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 287
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 287

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val
1 5 10

公告本

I667254

【發明摘要】

【中文發明名稱】　具有第VIII凝血因子(FVIII)輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子及含有此分子作為有效成分之藥學製劑

【中文】

成功地找出FIX活性化抑制活性未上升，且FVIII輔因子機能替代活性上升的雙重特異性抗體。

【指定代表圖】　圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

序列表

<110> 中外製藥股份有限公司

<120> 具有第 VIII 凝血因子(FVIII)輔因子機能替代活性的多重特異性抗原結合分子及含有此分子作為有效成分之藥學製劑

<150> JP 2017-189647
<151> 2017-09-29

<160> 287

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

<400> 1

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造合成序列

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種雙重特異性抗體，其為包含結合於第IX凝血因子及/或活性化第IX凝血因子的第一抗體重鏈及第一抗體輕鏈，以及結合於第X凝血因子的第二抗體重鏈及第二抗體輕鏈，其中該雙重特異性抗體係以下的(a)～(t)中任一所記載者：

(a) 包含含有序列編號120所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號126所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號138所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號149所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(b) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號138所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號149所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(c) 包含含有序列編號122所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號128所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(d) 包含含有序列編號122所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號129所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(e) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號140所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號151所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈

的雙重特異性抗體；

(f) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號141所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號152所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(g) 包含含有序列編號121所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號127所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(h) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號130所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(i) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號131所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號139所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號150所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(j) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號131所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(k) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號132所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕

鏈的雙重特異性抗體；

(l) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號132所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號143所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號154所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(m) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號133所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號142所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號153所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(n) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號133所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號143所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號154所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(o) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號134所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號144所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號155所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(p) 包含含有序列編號123所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號135所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號145所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號156所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(q) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號136所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號144所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號155所記載的胺基酸序列的第二抗體輕

鏈的雙重特異性抗體；

(r) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號136所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號146所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號157所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(s) 包含含有序列編號124所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號134所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號147所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號158所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體；

(t) 包含含有序列編號125所記載的胺基酸序列的第一抗體重鏈，含有序列編號137所記載的胺基酸序列的第一抗體輕鏈，含有序列編號148所記載的胺基酸序列的第二抗體重鏈，及含有序列編號159所記載的胺基酸序列的第二抗體輕鏈的雙重特異性抗體。

【第2項】 一種經分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第1項所述的雙重特異性抗體。

【第3項】 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第2項所述的核酸。

【第4項】 一種醫藥製劑，其包含如申請專利範圍第1項所述的雙重特異性抗體，以及醫藥上容許的擔體。

【第5項】 如申請專利範圍第4項所述的醫藥製劑，其為使用於出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病的預防及/或治療之醫藥製劑，其中該出血、伴隨出血的疾病、或起因於出血的疾病為，起因於第VIII凝血因子及/或活性化第VIII凝血因子的活性的低下至欠缺而發病/或進行的疾病。

【第6項】 如申請專利範圍第5項所述的醫藥製劑，其中該起因於第VIII凝血因子及/或活性化第VIII凝血因子的活性的低下至欠缺而發病/或進行的疾病為

血友病A，對第VIII凝血因子及/或活性化第VIII凝血因子出現抑制劑的疾病，後天性血友病或遺傳性假血友病。