

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97141237

※申請日期：97.10.27

※IPC 分類：

C07K^{16/18}

A61K^{39/395}

C12N^{15/11}

A61P^{7/06}

一、發明名稱：(中文/英文)

抗-海帕西啉(HEPCIDIN)抗體及其用途

ANTI-HEPCIDIN ANTIBODIES AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國禮來大藥廠

ELI LILLY AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

羅倫斯 T 威爾區

WELCH, LAWRENCE T.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, INDIAN 46285, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 東米安 東 姆 梁
LEUNG, DONMIENNE DOEN MUN
2. 樂鵬
LUAN, PENG
3. 芭芭拉 安 史汪森
SWANSON, BARBARA ANNE
4. 唐鷹
TANG, YING
5. 威區 德瑞克 雷恩
WITCHER, DERRICK RYAN
6. 蔡宇平
CAI, YUPING ANTHONY
7. 丹尼斯 派翠克 蓋特里
GATELY, DENNIS PATRICK
8. 陸鴻 希
HE, LUHONG

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|-----------|
| 1. 澳大利亞 | AUSTRALIA |
| 2. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 3. 美國 | U.S.A. |
| 4. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 7. 美國 | U.S.A. |
| 8. 美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年11月02日；60/984,910

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供單株抗體，該等抗體選擇性結合人類海帕西啉(hepcidin)-25，且特徵為對人類海帕西啉-25具有高親和力及具有強烈人類成熟海帕西啉中和性質。本發明之抗體在治療上適用於增加人類血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容，且適用於治療及診斷人類個體成熟海帕西啉促進之病症(諸如貧血)。

六、英文發明摘要：

Monoclonal antibodies are provided that selectively bind human hepcidin-25 and are characterized as having high affinity for human hepcidin-25 and strong human mature hepcidin neutralizing properties. The antibodies of the invention are useful therapeutically for increasing serum iron levels, reticulocyte count, red blood cell count, hemoglobin, and/or hematocrit in a human and for the treatment and diagnosis of mature hepcidin-promoted disorders such as anemia, in a human subject.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明書)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係在醫學領域中，尤其在針對人類成熟海帕西啉 (hepcidin) 之抗體領域中。更具體言之，本發明係關於海帕西啉-25 選擇性單株抗體，其能夠中和人類成熟海帕西啉生物活性，且因此適用於增加人類血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容以治療或預防人類成熟海帕西啉促進之疾病、病狀或病症(諸如貧血)。

【先前技術】

當前，用於貧血或用於慢性疾病之貧血之適合及有效療法為有限的。具體而言，紅血球生成素投藥僅在所有患者之約50%中有效，且與不良副作用相關。此外，輸血由於存在污染、感染及鐵超載風險而為不良的。

據信人類海帕西啉(一種藉由肝細胞突出表現之多肽)為消極調節腸道鐵吸收、藉由巨噬細胞進行之鐵再循環及來自肝鐵儲存之鐵運動的重要鐵調節蛋白質。海帕西啉之過度產生似乎在貧血及/或慢性疾病之貧血之病理生理學中起主要作用。

人類海帕西啉係編碼為84胺基酸前原肽(prepropeptide)，其含有典型N末端24胺基酸內質網靶向信號序列，及具有一致 furin 分裂位點之35胺基酸原區(proregion)，其後緊接C末端25胺基酸生物活性鐵調節激素，即人類海帕西啉-25(SEQ ID NO: 1)。亦已知在活體內

形成人類海帕西啉-25之各種N末端截短形式，諸如人類海帕西啉-20(亦即，SEQ ID NO: 1之胺基酸6-25)及人類海帕西啉-22(SEQ ID NO: 1之胺基酸4-25)。

儘管先前已報導人類海帕西啉之抗體(參見(例如)美國專利申請公開案2004/0096990及2007/0224186，及PCT國際專利申請公開案WO 2008/097461)，但此項技術中仍大量需要用以治療與貧血(包括慢性疾病之貧血，諸如癌症之貧血及發炎之貧血)相關的疾病及病症之額外藥物。因為海帕西啉-25為人類海帕西啉之生理學最(若非唯一)相關形式，所以尤其需要與不具有生理學相關性之海帕西啉多肽相比選擇性靶向人類海帕西啉-25之抗體。因此，本發明提供針對人類海帕西啉-25之選擇性、高親和力、工程化治療抗體，其在與高含量之成熟海帕西啉相關的病症(諸如貧血)之治療或診斷中具有許多優點。舉例而言，該等對人類海帕西啉之生理學相關形式具有高親和力、中性、經人類工程化且具有高度選擇性的抗體將降低副作用風險及有效治療所需之臨床劑量及給藥頻率。本發明亦包括編碼較佳之選擇性海帕西啉-25抗體之較佳核酸，其中已將核酸工程化以移除隱藏剪接位點，在藉由哺乳動物宿主細胞表現後，該等位點造成本發明某些抗體之不良凝集。因此，由本發明產生之額外益處包括具有所要純度之抗體產物的改良產率，藉此削減生產成本；以及所投與抗體產物之較大程度之臨床有效性及安全性。

此外，用於人類海帕西啉之市售免疫檢定並未對人類海

帕西啉之活性、生理學相關形式與非活性、生理學不相關海帕西啉物質進行區分(參見(例如)Kemna, E.H.等人, *Haematologica*, 93(1):90-7 (2008))。當前,用於海帕西啉-25之選擇性檢定的大多數方法涉及LC/MS(液相層析/質譜分析)或需要分離海帕西啉之各種形式之相似的麻煩方法(參見(例如)Gutierrez, J.A.等人, *BioTechniques*, 38:S13-S17 (2005); Murphy等人, *Blood*, 110:1048-54 (2007); 及 Kemna, E.H.等人, *Clin. Chem.* 53:620-8 (2007))。雖然該等檢定可為準確及精確的,但其複雜性、費用及所需要之高水平的操作者專門技術抑制其常規執行。因此,亦大量需要將以高親和力結合人類成熟海帕西啉之額外抗體應用於特定偵測或量測人類海帕西啉之成熟形式的相對簡單、快速及穩固免疫檢定中,以用於診斷及/或預後應用。

【發明內容】

本發明提供如藉由25°C下之表面電漿共振(SPR)所測定,以約800 pM或800 pM以下之結合親和力(K_D)結合人類海帕西啉-25之抗體。較佳地,如藉由25°C下之SPR所測定,抗體具有在約 $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間的關於人類海帕西啉-25之解離速率(k_{off})。更佳地,如藉由25°C下之SPR所測定,抗體具有在約400 pM至約30 pM之間的對人類海帕西啉-25之 K_D 。甚至更佳地,如藉由25°C下之SPR所測定,抗體具有在約200 pM至約30 pM之間的對人類海帕西啉-25之 K_D 。甚至更佳地,在海帕西啉-25生物活性之活體內檢定中,抗體具有在約100 nM與約25 nM之間

的IC₅₀，較佳地，其中該檢定量測IL-6誘導之血清鐵含量降低。甚至更佳地，在海帕西啉-25生物活性之活體外檢定中，抗體具有在約100 nM與約50 nM之間的IC₅₀，較佳地，其中該檢定量測海帕西啉誘導的鐵轉運蛋白(ferroportin)內化及/或降解。甚至更佳地，抗體包含至少一個選自由i)具有如SEQ ID NO: 75中所示之胺基酸序列的HCDR3及ii)具有如SEQ ID NO: 62中所示之胺基酸序列的LCDR3組成之群之CDR。

本發明包括以約800 pM或800 pM以下之K_D選擇性結合人類海帕西啉-25且包含重鏈可變區("HCVR")多肽及輕鏈可變區("LCVR")多肽之抗體，其中(i)HCVR及LCVR多肽分別具有如SEQ ID NOs: 148及126中所示之胺基酸序列；(ii)HCVR及LCVR多肽分別具有如SEQ ID NOs: 128及127中所示之胺基酸序列；(iii)HCVR及LCVR多肽分別具有如SEQ ID NOs: 151及125中所示之胺基酸序列；或(iv)HCVR及LCVR多肽分別具有如SEQ ID NOs: 150及124中所示之胺基酸序列。

本發明包括以約800 pM或800 pM以下之K_D選擇性結合人類海帕西啉-25且包含重鏈多肽及輕鏈多肽之抗體，其中(i)重鏈及輕鏈多肽分別具有如SEQ ID NOs: 6及14中所示之胺基酸序列；(ii)重鏈及輕鏈多肽分別具有如SEQ ID NOs: 7及15中所示之胺基酸序列；(iii)重鏈及輕鏈多肽分別具有如SEQ ID NOs: 9及17中所示之胺基酸序列；或(iv)重鏈及輕鏈多肽分別具有如SEQ ID NOs: 8及16中所示之

胺基酸序列。

本發明包括以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25且包含LCVR多肽之抗體，該LCVR多肽包含3個CDR序列，該等CDR序列一起存在於本文表1中所列之Fab中且如表1中所示，存在於抗體中之相同CDR位置中。較佳地，該抗體包含具有選自由SEQ ID NOs: 101-127組成之群之胺基酸序列的LCVR多肽。

本發明包括以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25且包含HCVR多肽之抗體，該HCVR多肽包含3個CDR序列，該等CDR序列一起存在於本文表2中所列之Fab中且如表2中所示，存在於抗體中之相同CDR位置中。較佳地，該抗體包含具有選自由SEQ ID NOs: 128-151組成之群之胺基酸序列的HCVR多肽。

本發明包括以下抗體，該抗體以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25，且包含i)包含3個CDR之LCVR多肽，該等CDR一起存在於表1中所列之Fab中且如表1中所示，存在於抗體中之相同CDR位置中，及ii)包含3個CDR之HCVR多肽，該等CDR一起存在於表2中所列之Fab中且如表2中所示，存在於本發明抗體中之相同CDR位置中。較佳地，該抗體包含6個CDR，該等CDR一起存在於本文表3中所列之Fab中且如表3中所示，存在於抗體中之相同CDR位置中。

本發明包括以下抗體，該抗體以約200 pM或200 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25，且包含(i)具有選自

由SEQ ID NOs: 101-127組成之群之胺基酸序列的LCVR多肽，及(ii)具有選自由SEQ ID NOs: 128-151組成之群之胺基酸序列的HCVR多肽。

本發明亦包括以下抗體，該抗體以約200 pM或200 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25且包含兩個重鏈多肽及兩個輕鏈多肽，且其中重鏈多肽之每一者具有如SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列且輕鏈多肽之每一者具有如SEQ ID NO: 16中所示之胺基酸序列。

在其他態樣中，本發明提供編碼本發明抗體之經分離核酸分子；包含編碼本發明抗體之核酸分子的載體，其視需要與藉由用該載體轉型之宿主細胞識別之控制序列可操作性連接；包含載體之宿主細胞，該等載體包含編碼本發明抗體之核酸分子；用於產生本發明抗體之方法，該方法包含培養包含載體(包含編碼本發明抗體之核酸分子)之宿主細胞，以致使核酸表現，及視需要自宿主細胞培養基回收抗體。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，該組合物包含本發明抗體及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。較佳地，該醫藥組合物包含本發明抗體之均質或大體上均質群體及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供用於療法中之以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25的抗體。本發明亦提供用於治療或預防人類個體貧血之以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25的抗體。

本發明包括以約 800 pM 或 800 pM 以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25 之抗體的用途，其用於製備用以治療貧血(包括慢性疾病之貧血及癌症之貧血)之藥劑。本發明另外包括以約 800 pM 或 800 pM 以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25 之抗體的用途，其用於製備用以增加動物、較佳哺乳動物物種、更佳人類個體血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之藥劑。

本發明包括增加血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之方法，其包含對有需要之人類個體投與有效量的以約 800 pM 或 800 pM 以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25 的抗體。

在另一態樣中，本發明提供治療患者之受益於血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容增加之成熟海帕西啉促進的病症之方法，該病症包括(但不限於)貧血，例如由於感染、發炎、慢性疾病及/或癌症而引起之貧血，其中該方法包含對有需要之患者投與有效量的本發明之海帕西啉-25 選擇性抗體。

本發明另外提供對人類成熟海帕西啉具有選擇性之免疫檢定。該方法包括：首先，獲得欲檢定人類成熟海帕西啉之樣本，且使樣本與本發明抗體在適於結合所存在之任何人類成熟海帕西啉且使所存在之任何人類成熟海帕西啉形成抗原-抗體複合物的條件下接觸；隨後，藉由免疫檢定方法偵測複合物之存在或不存在，及/或測定樣本中複合物之量。

本發明另外提供診斷患者中之人類成熟海帕西啉促進的病狀之方法，該方法係藉由測定來自患者之生物流體之樣本中的人類成熟海帕西啉含量，且將樣本中的人類成熟海帕西啉含量與來自一或多個對照個體之生物流體之樣本中的人類成熟海帕西啉含量或與參考標準相比較來進行。

亦提供監測患者之成熟海帕西啉促進的病症之方法。該方法包括在第一時間點，測定來自罹患成熟海帕西啉促進之病症或具有罹患成熟海帕西啉促進之病症的風險之患者之生物流體的樣本中之成熟海帕西啉含量；在一或多個不同時間點，測定來自患者之生物流體之一或多個樣本中的成熟海帕西啉含量；比較在不同時間點測定之成熟海帕西啉含量且藉此監測成熟海帕西啉促進之病症。本發明另外提供用於執行免疫檢定之套組，該套組包括本發明之抗體及適合容器。

【實施方式】

本文中使用的縮寫：ACN：乙腈，BSA：牛血清白蛋白，DTT：二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，EDTA：乙二胺四乙酸，ELISA：酶聯免疫吸附檢定，IMAC：固定化金屬親和力層析，IPTG：異丙基 β -D-1-硫吡喃半乳糖苷，Mab：單株抗體，Mabs：單株抗體，MALDI-TOF：基質相關雷射解吸附離子化(Matrix-Associated Laser Desorption Ionization)-飛行時間(Time of Flight)，PBS：磷酸鹽緩衝生理食鹽水，SPR：表面電漿共振，TFA：三氟乙酸。用於本揭示案中之所有胺基酸縮寫均為如37 C.F.R. § 1.822

(B)(2)中所陳述由美國專利及商標局(United States Patent and Trademark Office)接受之縮寫。

當在本文中使用时，術語"海帕西啖"係指已知存在於哺乳動物中之海帕西啖蛋白質之任何形式。當在本文中使用时，術語"成熟海帕西啖"係指哺乳動物中表現之海帕西啖蛋白質之任何成熟、生物活性形式。當在本文中使用时，短語"人類海帕西啖"係指存在於人類中之海帕西啖蛋白質之任何形式。當在本文中使用时，短語"人類海帕西啖-25"係指具有如SEQ ID NO: 1中所示之胺基酸序列之人類海帕西啖的成熟形式。

如本文中所使用，除非另外指示，否則關於本發明之抗-海帕西啖抗體(或簡言之，"本發明抗體")之術語"抗體"係指人類工程化單株抗體或完全人類單株抗體。較佳地，本發明抗體為人類工程化抗體。本發明抗體可使用(例如)重組技術、噬菌體呈現技術、合成技術(例如CDR移植)或該等技術或此項技術中易知之其他技術之組合來產生。"單株抗體"係指源於單一複本或純系(包括(例如)任何真核、原核或噬菌體純系)之抗體且並非其產生方法。如本文中所使用之抗體可為完整抗體(包含完全或全長Fc區)，或包含抗原結合部分之抗體部分或片段，例如人類工程化或完全人類抗體之Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段。本發明抗體之較佳抗原結合片段保留活體內或活體外抑制或中和哺乳動物海帕西啖之成熟形式的一或多種生物活性特徵之能力。舉例而言，在一實施例中，本發明抗體之抗原結

合部分可抑制人類海帕西啉-25與一或多種受體(例如人類鐵轉運蛋白(SEQ ID NO: 25))之相互作用，及/或可抑制海帕西啉誘導的鐵轉運蛋白內化。

此外，如本文中所使用之"本發明抗體"或簡言之"抗體"可為單鏈Fv片段，其可藉由將編碼LCVR及HCVR之DNA與連接序列接合而產生。(參見，Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷，Rosenburg及Moore編，Springer-Verlag, New York，第269-315頁，1994)。應瞭解，除非另外指示，否則無論是否指定抗原結合片段或部分，如本文中所使用之術語"抗體"均包括該等片段或部分以及單鏈形式。

本文中分別關於抗-海帕西啉-25抗體或其結合所使用之術語"選擇性"係指一種抗體，如藉由25°C下之SPR所量測，該抗體以比其結合海帕西啉-25之至少一種前驅物形式及/或已知在相同哺乳動物物種中形成的成熟海帕西啉之至少一種N末端截短物質低約1000倍、500倍、200倍、100倍、50倍、10倍或約5倍之 K_D 選擇性結合海帕西啉-25。另外或其他，如藉由熟習此項技術者使用之免疫檢定及/或MALDI-TOF質譜分析方法(包括(但不限於)本文實例5中所述之檢定)所測定，本發明之海帕西啉-25選擇性抗體結合海帕西啉-25，但不結合或以最小程度結合海帕西啉-25之至少一種前驅物形式及/或已知在相同哺乳動物物種中形成的成熟海帕西啉之至少一種N末端截短物質。較佳地，如藉由25°C下之SPR所量測，本發明之抗-海帕西啉-

25選擇性抗體以比其結合人類原海帕西啉(pro-hepcidin)、較佳具有SEQ ID NO: 34中所示之胺基酸序列的人類原海帕西啉及/或人類成熟海帕西啉之至少一種N末端截短形式低約1000倍、500倍、200倍、100倍、50倍、10倍或約5倍之 K_D 結合人類海帕西啉-25。另外或其他，如藉由熟習此項技術者使用之免疫檢定及/或MALDI-TOF質譜分析方法(包括(但不限於)本文實例5中所述之檢定)所測定，本發明之抗-海帕西啉-25選擇性抗體結合人類海帕西啉-25，但不結合或以最小程度結合人類原海帕西啉、較佳具有SEQ ID NO: 34中所示之胺基酸序列的人類原海帕西啉及/或已知在相同哺乳動物物種中形成之成熟海帕西啉之至少一種N末端截短物質。更佳地，如藉由25°C下之SPR所量測，本發明之抗-海帕西啉-25選擇性抗體以比其結合具有SEQ ID NO: 34中所示之胺基酸序列的人類原海帕西啉及人類成熟海帕西啉之至少一種N末端截短形式低約1000倍、500倍、200倍、100倍、50倍、10倍或約5倍之 K_D 結合人類海帕西啉-25。另外或其他，如藉由熟習此項技術者使用之免疫檢定及/或MALDI-TOF質譜分析方法(包括(但不限於)本文實例5中所述之檢定)所測定，本發明之抗-海帕西啉-25選擇性抗體結合人類海帕西啉-25，但不結合或以最小程度結合人類原海帕西啉(SEQ ID NO: 34)及已知在相同哺乳動物物種中形成的成熟海帕西啉之至少一種N末端截短物質。最佳地，如藉由25°C下之SPR所量測，本發明之抗-海帕西啉-25選擇性抗體i)以比其結合人類原海帕西啉(SEQ

ID NO: 34)低約1000倍、500倍、200倍、100倍、50倍、10倍或約5倍之 K_D 結合人類海帕西啉-25，且ii)以比其結合人類海帕西啉-20(亦即，SEQ ID NO: 1之胺基酸6-25)及/或人類海帕西啉-22(SEQ ID NO: 1之胺基酸4-25)低約1000倍、500倍、200倍、100倍、50倍、10倍或約5倍之 K_D 結合人類海帕西啉-25。另外或其他，如藉由熟習此項技術者使用之免疫檢定及/或MALDI-TOF質譜分析方法(包括(但不限於)本文實例5中所述之檢定)所測定，本發明之抗-海帕西啉-25選擇性抗體結合人類海帕西啉-25，但不結合或以最小程度結合i)人類原海帕西啉(SEQ ID NO: 34)及ii)人類海帕西啉-20及/或人類海帕西啉-22。

術語"偵測"以最廣泛意義使用以包括標靶分子之定量、半定量或定性量測。在一態樣中，本文所述之方法可僅測定生物樣本中特定海帕西啉多肽之存在或不存在且因此，如該方法所測定，該海帕西啉多肽在樣本中為可偵測的，或者為不可偵測的。

術語"抗原決定基"係指在抗體之一或多個抗原結合區中能夠藉由抗體識別且與抗體結合之分子的部分。

關於本發明抗體之術語"生物活性"包括(但不限於)抗原決定基或抗原結合親和力、抗體之活體內及/或活體外穩定性、抗體之免疫原性質(例如，當投與人類個體時)，及/或活體內或活體外中和或拮抗海帕西啉之生物活性的能力，包括(但不限於)在發炎(例如，IL-6)攻毒檢定中(舉例而言，如本文實例4中所述)抑制血清鐵含量失調。上述性

質或特徵可使用此項技術公認之技術來觀察或量測，該等技術包括(但不限於)閃爍親近檢定、ELISA、ORIGEN免疫檢定(IGEN)、螢光淬滅、螢光ELISA、競爭性ELISA、SPR分析(包括(但不限於)使用BIAcore生物感應器之SPR分析)、不受限制之活體外及活體內中和檢定(參見(例如)國際公開案第WO 2006/062685號)、受體結合及使用來自不同來源(包括人類、靈長類動物或視需要任何其他來源)的組織切片之免疫組織化學。

關於成熟海帕西啉(包括海帕西啉-25)之術語"生物活性"包括(但不限於)成熟海帕西啉與另一蛋白質(包括(但不限於)其受體鐵轉運蛋白)之特異性結合；成熟海帕西啉之一或多種由鐵轉運蛋白介導的功能，諸如成熟海帕西啉誘導之鐵轉運蛋白內化及/或降解(參見(例如)Nemeth, E.等人，*Hepcidin Regulates Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization, Science 306, 2090-2093, (2004)*)；人類鐵轉運蛋白介導之鐵流出、血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之成熟海帕西啉調節；蛋白質穩定性，亦即活體內或活體外影響另一蛋白質之含量或活性的成熟海帕西啉；及海帕西啉表現量及/或組織分配。

如本文中關於本發明抗體之生物活性所使用的術語"抑制"或"中和"意謂如本文實例3或4中所量測，大體上拮抗、阻止、預防、約束、減緩、破壞、消除、終止、降低或逆轉人類成熟海帕西啉之生物活性(包括(但不限於)人類

成熟海帕西啉生物活性)之能力。

本發明抗體之特徵在於如藉由25°C下之SPR所測定，具有小於約1000 pM，較佳小於約800 pM，更佳小於約400 pM，甚至更佳小於約200 pM，甚至更佳小於約100 pM，甚至更佳小於約75 pM或最佳小於約50 pM的對人類海帕西啉-25之 K_D 。較佳地，如藉由25°C下之SPR所測定，抗體以小於約800 pM，較佳小於約400 pM，更佳小於約200 pM，甚至更佳小於約100 pM，甚至更佳小於約75 pM或最佳小於約50 pM之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25，其亦選擇性結合另一物種之至少一種海帕西啉-25，諸如石蟹獼猴海帕西啉-25。更佳地，如藉由25°C下之SPR所測定，該等抗體以小於約800 pM，甚至更佳小於約400 pM，甚至更佳小於約200 pM，甚至更佳小於約100 pM，甚至更佳小於約75 pM或最佳小於約50 pM之 K_D 選擇性結合石蟹獼猴海帕西啉-25。

本發明抗體包括抗-海帕西啉-25選擇性抗體，如藉由25°C下之SPR所測定，其具有在約800 pM與約30 pM之間，較佳在約400 pM與約30 pM之間，更佳在約200 pM與約30 pM之間，甚至更佳在約100 pM與約30 pM之間，甚至更佳在約75 pM與約30 pM之間或最佳在約50 pM與約30 pM之間的對人類海帕西啉-25之 K_D 。較佳地，如藉由25°C下之SPR所測定，該等抗體亦具有在約800 pM與10 pM之間，更佳在約400 pM與約10 pM之間，甚至更佳在約200 pM與約10 pM之間，甚至更佳在約100 pM與約10 pM之

間，甚至更佳在約75 pM與10 pM之間或最佳在約50 pM與10 pM之間的對石蟹獼猴海帕西啉-25之 K_D 。

本發明抗體亦包括以下抗體，如藉由25°C下之SPR所測定，該等抗體具有比其對小鼠海帕西啉-25及/或大鼠海帕西啉-25之 K_D 低至少約20倍、至少約30倍、至少約40倍、至少約50倍、至少約60倍、至少約70倍、至少約80倍、至少約90倍、至少約100倍或至少200倍的對人類海帕西啉-25及/或石蟹獼猴海帕西啉-25之 K_D 。

本發明抗體亦包括以下抗體，如藉由25°C下之SPR所測定，該等抗體具有在約 $1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間，較佳在約 $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間，更佳在約 $7.7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間，甚至更佳在約 $6.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間或最佳在約 $5.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $2.0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間的自人類海帕西啉-25之 k_{off} 速率。較佳地，如藉由25°C下之SPR所測定，該抗體亦以在約800 pM與30 pM之間，甚至更佳在約400 pM與約30 pM之間，甚至更佳在約200 pM與約30 pM之間，甚至更佳在約100 pM與約30 pM之間，甚至更佳在約75 pM與50 pM之間或最佳在約50 pM與30 pM之間的 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25。

本發明亦包括以約200 pM或200 pM以下之 K_D 結合人類海帕西啉-25(較佳地選擇性結合)且活體外或活體內中和或拮抗至少一種人類成熟海帕西啉生物活性之抗體。較佳地，在如(例如)本文實例3或4中所述之成熟海帕西啉生物活性之活體外或活體內檢定中，本發明抗體具有低於約

200 nM，更佳低於約100 nM，甚至更佳低於約75 nM或最佳低於約50 nM之 IC_{50} 。

本發明抗體亦包括抗-人類海帕西啉-25結合(較佳地選擇性結合)抗體，其在如(例如)本文實例4中所述之石蟹獼猴檢定中顯著抑制IL-6誘導之血清鐵降低。較佳地，在接受約10 mg/kg靜脈內劑量之抗體的約6小時內，該等抗體抑制至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%之藉由5 μ g/kg劑量之人類IL-6所誘導的石蟹獼猴血清鐵降低。

在本文實例3中所述之成熟海帕西啉誘導的鐵轉運蛋白內化檢定中，本發明抗體具有小於約200 nM，較佳小於約100 nM，更佳小於約75 nM，甚至更佳小於約50 nM或最佳小於約25 nM之 IC_{50} 。較佳地，在本文實例3中所述之成熟海帕西啉誘導的鐵轉運蛋白內化檢定中，本發明抗體具有在約200 nM與約25 nM之間，更佳在約100 nM與約50 nM之間，更佳在約100 nM與約25 nM之間，甚至更佳在約75 nM與約25 nM之間或最佳在約75 nM與約50 nM之間的 IC_{50} 。

在另一實施例中，在實例3中所述之海帕西啉誘導的鐵轉運蛋白內化檢定中，本發明抗體具有在約200 nM與約25 nM之間，較佳在約100 nM與約50 nM之間，更佳在約100 nM與約25 nM之間，甚至更佳在約75 nM與約25 nM之間或最佳在約75 nM與約50 nM之間的 IC_{50} ；如藉由25°C下之SPR所測定，本發明抗體具有在約 $1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$

之間，較佳在約 $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間，更佳在約 $7.7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間，甚至更佳在約 $6.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間或最佳在約 $5.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $2.0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間的自人類海帕西啉-25之 k_{off} 速率；且如藉由 25°C 下之 SPR 所測定，本發明抗體以在約 800 pM 與 30 pM 之間，較佳在約 400 pM 與約 30 pM 之間，更佳在約 200 pM 與約 30 pM 之間，甚至更佳在約 100 pM 與約 30 pM 之間，甚至更佳在約 75 pM 與 50 pM 之間或最佳在約 50 pM 與 30 pM 之間的 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25。

如本文中所使用之術語 "Kabat 編號" 在此項技術中為公認的且係指對胺基酸殘基進行編號之系統，該等胺基酸殘基比抗體重鏈及輕鏈區中之其他胺基酸殘基更可變 (亦即，高變) (Kabat 等人，*Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-93 (1971)；Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH 公開案第 91-3242 號 (1991))。

當將聚核苷酸置放成與另一聚核苷酸具有功能關係時，其為 "可操作性連接的"。舉例而言，若啟動子或強化子影響編碼序列之轉錄，則其與編碼序列可操作性連接。

本文中可互換使用之術語 "個體" 及 "患者" 係指哺乳動物，較佳人類。在某些實施例中，患者具有將受益於海帕西啉-25 含量降低、海帕西啉-25 生物活性降低及/或血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容增加之病症。

術語"載體"係指能夠轉運已可操作性連接之另一核酸之核酸分子，包括(但不限於)質體及病毒載體。某些載體能夠在引入該等載體之宿主細胞中自主複製，而其他載體可在引入宿主細胞中之後經整合至宿主細胞之基因組中，且藉此連同宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠引導其可操作性連接之基因之表現。該等載體在本文中稱為"重組表現載體"(或簡單稱為"表現載體")。此項技術中熟知示範性載體。

如本文中所使用，表述"細胞"及"宿主細胞"可互換使用且無論位於活體外或活體內，均係指任何原核細胞(例如細菌細胞，諸如大腸桿菌(*E. coli*))或較佳地真核細胞(例如酵母細胞、植物細胞、昆蟲細胞或哺乳動物細胞，諸如CHO細胞)。宿主細胞包括經一或多種包含編碼本發明抗體之聚核苷酸的重組表現載體轉型、轉導、轉染或感染之細胞。宿主細胞可位於活體外或活體內。舉例而言，宿主細胞可位於轉殖基因動物或轉殖基因植物中。

全長抗體之各重鏈包含N端重鏈可變區(本文中為"HCVR")及C端重鏈恆定區。全長抗體之各輕鏈包含N端輕鏈可變區(本文中為"LCVR")及C端輕鏈恆定區。HCVRs及LCVRs可進一步再分成高變性之區域(稱為互補決定區("CDRs"))，其間散布更保守區域(稱為構架區("FR"))。抗體結合特定抗原或抗原決定基之功能性能力主要受存在於抗體可變區中之6個CDRs影響。各HCVR及LCVR由3個CDRs(HCVR中之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及LCVR中

之LCDR1、LCDR2及LCDR3)及4個構架區構成，以下列次序自胺基端排列至羧基端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

因此，本文中所使用之術語"CDR"或"互補決定區"意欲意謂重鏈及輕鏈多肽之可變區內可見的非相鄰抗原結合位點。該等特定區域已由以下文獻描述：Kabat等人，*J. Biol. Chem.* 252, 6609-6616 (1977)；Kabat等人，*Sequences of protein of immunological interest*, (1991)；及Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)；及MacCallum等人，*J. Mol. Biol.*, 262:732-745 (1996)，其中定義包括胺基酸殘基之重疊或子集，當彼此比較時。在本揭示中，根據熟知慣例將胺基酸分配至各域(例如Kabat (1991)及/或Chothia (1987))。CDRs含有大部分與抗原形成特異性相互作用之殘基。

下表1及2描述編碼本發明抗體之較佳CDRs之胺基酸序列及一致胺基酸序列。

表 1

Fab	LCDR1	LCDR2	LCDR3
JXB7	SASSVSSTYLH (SEQ ID NO: 26)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
31B2	SASSVSSTYLH (SEQ ID NO: 26)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
Hu22	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
1	SLSSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 47)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
2	SISSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 48)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
3	SWSSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 49)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
4	SAGSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 50)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
5	SASSRVVSTYLF (SEQ ID NO: 51)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
6	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSPLAS (SEQ ID NO: 53)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
7	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSALAS (SEQ ID NO: 54)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
8	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSWLAS (SEQ ID NO: 55)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
9	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSTGAS (SEQ ID NO: 56)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
10	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSTLTS (SEQ ID NO: 57)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
11	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSTLVS (SEQ ID NO: 58)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
12	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSTLLS (SEQ ID NO: 59)	QQWSGYPFT (SEQ ID NO: 31)
13	SASSRVSSTYLF (SEQ ID NO: 43)	RTSTLAS (SEQ ID NO: 30)	QQWSGYPFV (SEQ ID NO: 61)
*一致	SX ₁ X ₂ SX ₃ VSSTYLF (SEQ ID NO: 52)	RTSX ₄ X ₅ X ₆ S (SEQ ID NO: 60)	QQWSGYPFX ₇ (SEQ ID NO: 62)

*X₁ 為 A、L、I 或 W；X₂ 為 S 或 G；X₃ 為 R 或 S；X₄ 為 T、P、A 或 W；X₅ 為 L 或 G；X₆ 為 A、T、V 或 L；X₇ 為 T 或 V。

表 2

Fab	HCDR1	HCDR2	HCDR3
JXB7	GYTFTIYPIE (SEQ ID NO: 27)	NFHPYNGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 28)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
31B2	GYTFYIYPIS (SEQ ID NO: 29)	NFHPYKGLTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 33)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
Hu22	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 44)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
14	GYTFLIYPIS (SEQ ID NO: 63)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 44)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
15	GYTFWIYPIS (SEQ ID NO: 64)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 44)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
16	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGTTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 66)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
17	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGTLTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 67)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
18	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGVTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 68)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
19	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGMTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 69)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
20	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 70)	GGTGSFDY (SEQ ID NO: 46)
21	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 44)	GGFGSFDY (SEQ ID NO: 72)
22	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 44)	GGTGAFDY (SEQ ID NO: 73)
23	GYTFTIYPIS (SEQ ID NO: 32)	NFHPYLGDTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 44)	GGTGSFPY (SEQ ID NO: 74)
*一致	GYTFX ₈ IYPI X ₉ (SEQ ID NO: 65)	NFHPYLGX ₁₀ X ₁₁ NYNEKFKG (SEQ ID NO: 71)	GGX ₁₂ GX ₁₃ FX ₁₄ Y (SEQ ID NO: 75)

*X₈為 T、W、Y 或 L；X₉為 S 或 E；X₁₀為 D、T、L、V 或 M；X₁₁為 T 或 A；X₁₂為 T 或 F；X₁₃為 S 或 A；X₁₄為 D 或 P。

編碼本發明抗體之更佳 CDR 的胺基酸序列及一致胺基酸序列之 SEQ ID NO 提供於下表 3 中。

表 3

Fab	LCDR1 SEQ ID NO:	LCDR2 SEQ ID NO:	LCDR3 SEQ ID NO:	HCDR1 SEQ ID NO:	HCDR2 SEQ ID NO:	HCDR3 SEQ ID NO:
1.5	43	57	61	63	80	46
1.7	43	58	61	32	81	46
1.10	43	53	61	63	82	46
1.13	43	57	61	63	83	46
1.15	43	30	61	63	82	46
3.2	43	53	61	63	84	46
3.6	43	53	61	32	84	46
3.7	43	57	61	63	85	46
3.8	43	53	31	63	84	46
3.9	43	53	61	63	86	46
3.12	43	57	61	63	84	46
3.23	43	53	61	63	85	46
Hu22	43	30	31	32	44	46
L1.5	41	53	31	63	84	46
H1.39	43	53	31	78	84	46
*一致	42	76	62	79	87	46

人類輕鏈恆定區分類為 κ 或 λ ，且其特徵在於如此項技術中已知之特定恆定區。人類重鏈恆定區分類為 γ 、 μ 、 α 、 Δ 或 ε ，且分別將抗體之同型定義為IgG、IgM、IgA、IgD及IgE，且該等同型中之一些可進一步分成子類，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄。各重鏈類型具有特定恆定區，該恆定區具有此項技術中易知之序列。輕鏈恆定區 κ 及重鏈恆定區IgG₁、IgG₂及IgG₄為本發明抗體中之較佳恆定區。本發明抗體之較佳人類重鏈恆定區為如SEQ ID NOs: 90-94中所示之重鏈恆定區胺基酸序列及其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或約15個胺基酸改變(包括取代、插入或缺失)之任何變異體。更佳地，本發明抗體之人類重鏈恆定區為如SEQ ID NOs: 93及94中所示之重鏈恆定區胺基酸序列。最佳地，本發明抗體之人類

重鏈恆定區為SEQ ID NOs: 93中所示之重鏈恆定區胺基酸序列。本發明抗體之較佳人類輕鏈恆定區為SEQ ID NO: 89中所示之輕鏈恆定區 κ 胺基酸序列及其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或約10個胺基酸改變(包括取代、插入或缺失)之任何變異體。最佳地，本發明抗體之人類輕鏈恆定區為如SEQ ID NO: 89中所示之輕鏈恆定區 κ 胺基酸序列。

如本文中所使用，"抗原結合區"或"抗原結合部分"係指抗體分子在可變區內之部分，其含有與抗原相互作用且對抗體賦予對抗原之特異性及親和力之胺基酸殘基。該抗體部分包括維持抗原結合殘基之適當構形所必需之構架胺基酸殘基。

本發明包括以下抗體，如藉由25°C下之SPR所測定，該抗體以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合海帕西啶-25且其中該抗體包含至少一個選自由以下CDR組成之群之CDR：i)具有如SEQ ID NO: 75中所示之胺基酸序列的HCDR3，及ii)具有如SEQ ID NO: 62中所示之胺基酸序列的LCDR3。較佳地，該抗體包含6個CDR，其包含選自由以下各者組成之群之胺基酸及/或一致胺基酸序列：(i) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3，其分別具有如SEQ ID NOs: 52、60、62、65、71及75中所示之胺基酸序列；及(ii) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3，其分別具有如SEQ ID NOs: 42、76、62、79、87及46中所示之胺基酸序列。更佳地，

本發明抗體包含6個選自由以下CDR組成之群之CDR：(i) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3，其分別具有如SEQ ID NOs: 41、53、31、63、84及46中所示之胺基酸序列；(ii) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3，其分別具有如SEQ ID NOs: 43、30、31、32、44及46中所示之胺基酸序列；(iii) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3，其分別具有如SEQ ID NOs: 43、53、61、63、85及46中所示之胺基酸序列；及(iv) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3，其分別具有如SEQ ID NOs: 43、57、61、63、84及46中所示之胺基酸序列。甚至更佳地，本發明抗體包含2個重鏈多肽及2個輕鏈多肽，且其中重鏈多肽之每一者具有如SEQ ID NO: 9中所示之胺基酸序列，且輕鏈多肽之每一者具有如SEQ ID NO: 17中所示之胺基酸序列。甚至更佳地，在實例3中所述之海帕西啶誘導的鐵轉運蛋白內化檢定中，抗體具有在約100 nM與約50 nM之間的 IC_{50} ；如藉由25°C下之SPR所測定，抗體具有在約 $5.5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 與約 $2.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 之間的自人類海帕西啶-25之 k_{off} 速率；且抗體以在約100 pM與約50 pM之間的 K_D 選擇性結合人類海帕西啶-25。最佳地，本發明抗體包含2個重鏈多肽及2個輕鏈多肽，且其中重鏈多肽之每一者具有如SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列，且輕鏈多肽之每一者具有如SEQ ID NO: 16中所示之胺基酸序列，其中在實例3中所述之海帕西啶誘導的鐵轉運蛋白內化檢定中，該抗體

具有在約100 nM與約50 nM之間的 IC_{50} ；如藉由25°C下之SPR所測定，該抗體具有在約 $5.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $2.0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間的自人類海帕西啉-25之 k_{off} 速率；且該抗體以在約100 pM與約50 pM之間的 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25。

本發明之其他較佳抗體包含具有選自由SEQ ID NOs: 124、125、126及127組成之群之胺基酸序列的LCVR。更佳地，本發明抗體包含具有選自由SEQ ID NOs: 148、128、150及151組成之群之胺基酸序列的HCVR。甚至更佳地，本發明抗體包含具有SEQ ID NO: 126之LCVR及具有SEQ ID NO: 148之HCVR。甚至更佳地，本發明抗體包含具有SEQ ID NO: 127之LCVR及具有SEQ ID NO: 128之HCVR。甚至更佳地，本發明抗體包含具有SEQ ID NO: 125之LCVR及具有SEQ ID NO: 151之HCVR。本發明之最佳抗體包含具有SEQ ID NO: 124之LCVR及具有SEQ ID NO: 150之HCVR。該等LCVR較佳地連接於具有人類起源之輕鏈恆定區，或源於具有人類起源之輕鏈恆定區，較佳人類 κ 鏈且最佳SEQ ID NO:89之 κ 鏈。該等HCVR較佳地連接於具有人類起源之重鏈恆定區，或源於具有人類起源之重鏈恆定區，較佳IgG₁、IgG₂或IgG₄，更佳包含選自由SEQ ID NOs: 90、91、92、93及94組成之群之胺基酸序列的重鏈恆定區，且最佳包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的重鏈恆定區。較佳地，在實例3中所述之海帕西啉誘導的鐵轉運蛋白內化檢定中，抗體具有在約100 nM與約50 nM之間的 IC_{50} ；如藉由25°C下之SPR所測定，抗體具有在

約 $5.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $2.0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間的自人類海帕西啉-25之 k_{off} 速率；且抗體以在約 100 pM 與約 50 pM 之間的 K_{D} 選擇性結合人類海帕西啉-25。

本發明抗體可包含具有如 SEQ ID NO: 6 中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如 SEQ ID NO: 14 中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽。具有如 SEQ ID NO: 6 中所示之胺基酸序列的重鏈多肽可藉由具有 SEQ ID NO: 2 之聚核苷酸序列編碼。具有如 SEQ ID NO: 14 中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽可藉由具有如 SEQ ID NO: 10 中所示之核酸序列之聚核苷酸編碼。

本發明抗體包含具有如 SEQ ID NO: 7 中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如 SEQ ID NO: 15 中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽。具有如 SEQ ID NO: 7 中所示之胺基酸序列的重鏈多肽可藉由具有 SEQ ID NO: 3 之聚核苷酸序列編碼。具有如 SEQ ID NO: 15 中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽可藉由具有如 SEQ ID NO: 11 中所示之核酸序列之聚核苷酸編碼。

本發明抗體亦包含具有如 SEQ ID NO: 8 中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如 SEQ ID NO: 16 中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽。具有如 SEQ ID NO: 8 中所示之胺基酸序列的重鏈多肽可藉由如 SEQ ID NO: 4 中所示之聚核苷酸序列編碼。具有如 SEQ ID NO: 16 中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽可藉由具有如 SEQ ID NO: 12 中所示之核酸序列之聚核苷酸編碼。

在另一實施例中，本發明抗體包含具有如SEQ ID NO: 9中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如SEQ ID NO: 17中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽。具有如SEQ ID NO: 9中所示之胺基酸序列的重鏈多肽可藉由具有SEQ ID NO: 5之聚核苷酸序列編碼。具有如SEQ ID NO: 17中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽可藉由具有如SEQ ID NO: 13中所示之核酸序列之聚核苷酸編碼。

本發明之較佳人類工程化抗體在本文中稱為Mabs L1.5、Hu22、3.12及3.23。編碼Mabs L1.5、Hu22、3.12及3.23之重鏈、輕鏈、重鏈及輕鏈可變區及CDR之胺基酸序列的SEQ ID NO提供於下表4中。

表 4

Mab	重鏈	輕鏈	HC VR	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC VR	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
L1.5	6	14	148	63	84	46	126	41	53	31
Hu22	7	15	128	32	44	46	127	43	30	31
3.12	8	16	150	63	84	46	124	43	57	61
3.23	9	17	151	63	85	46	125	43	53	61

使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉型體，分離產生本發明抗體之宿主細胞系，培養該等宿主細胞且自培養基回收抗體。

本發明亦係關於表現本發明之抗-海帕西啶抗體之宿主細胞。此項技術中已知之多種宿主表現系統可用於表現本發明抗體，包括原核(細菌)及真核表現系統(諸如酵母、桿狀病毒、植物、哺乳動物及其他動物細胞、轉殖基因動物及融合瘤細胞)以及噬菌體呈現表現系統。

本發明抗體可藉由免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因在宿主細胞中之重組表現來製備。為重組性表現抗體，用一或多種攜帶編碼抗體之免疫球蛋白輕鏈及/或重鏈之DNA片段的重組表現載體使宿主細胞轉型、轉導、感染或對其進行其類似作用，以致在宿主細胞中表現輕鏈及/或重鏈。重鏈及輕鏈可在一載體中自其可操作性連接之不同啟動子獨立地表現，或者重鏈及輕鏈可在兩個載體中自其可操作性連接之不同啟動子獨立地表現-一個表現重鏈且一個表現輕鏈。視需要，重鏈及輕鏈可在不同宿主細胞中表現。

另外，重組表現載體可編碼促進宿主細胞分泌抗體輕鏈及/或重鏈之信號肽。抗體輕鏈及/或重鏈基因可經選殖至載體中，以致信號肽同框可操作性連接於抗體鏈基因之胺基末端。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽。較佳將重組抗體分泌至培養宿主細胞之培養基中，抗體可自該培養基回收或純化。

可藉由將編碼HCVR之經分離DNA可操作性連接於編碼重鏈恆定區之另一DNA分子而將該編碼HCVR之DNA轉化為全長重鏈基因。此項技術中已知人類以及其他哺乳動物重鏈恆定區基因之序列。涵蓋該等區域之DNA片段可(例如)藉由標準PCR擴增來獲得。重鏈恆定區可具有如Kabat(同上)中所述之任何類型(例如IgG、IgA、IgE、IgM或IgD)、種類(例如IgG₁、IgG₂、IgG₃及IgG₄)或子類恆定區及其任何異型變異體。

可藉由將編碼LCVR區之經分離DNA可操作性連接於編

碼輕鏈恆定區之另一DNA分子而將該編碼LCVR之DNA轉化為全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。此項技術中已知人類以及其他哺乳動物輕鏈恆定區基因之序列。涵蓋該等區域之DNA片段可藉由標準PCR擴增來獲得。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區。

除抗體重鏈及/或輕鏈基因外，本發明之重組表現載體亦攜帶有控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現之調節序列。術語"調節序列"意欲包括啟動子、強化子及所需之其他表現控制元件(例如，聚腺苷酸化信號)，該等控制元件控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯。表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可視諸如待轉型宿主細胞之選擇、所要蛋白質的表現量之因素而定。用於哺乳動物宿主細胞表現之較佳調節序列包括在哺乳動物細胞中引導高蛋白質表現量之病毒元件，諸如源於細胞巨大病毒(CMV)、猴病毒40(SV40)、腺病毒(例如腺病毒主晚期啟動子(AdMLP))及/或多形瘤病毒之啟動子及/或強化子。

另外，本發明之重組表現載體亦可攜帶額外序列，諸如調節載體在宿主細胞中之複製之序列(例如複製起源)；及一或多個可選擇標記基因。可選擇標記基因促進已引入載體之宿主細胞之選擇。舉例而言，可選擇標記基因通常對已引入載體之宿主細胞賦予對諸如G418、潮黴素(hygromycin)或甲胺喋呤(methotrexate)之藥物的抗性。較佳之可選擇標記基因包括二氫葉酸鹽還原酶(*dhfr*)基因(用於使用甲胺喋呤選擇/擴增之*dhfr*-(-)宿主細胞)、neo基因

(用於G418選擇)及麩胺醯胺合成酶(GS)陰性細胞系(諸如NS0)中之用於選擇/擴增之麩胺醯胺合成酶。

為表現輕鏈及/或重鏈，藉由例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染、轉導、感染及其類似技術之標準技術將編碼重鏈及/或輕鏈之表現載體引入宿主細胞中。儘管理論上有可能在原核或真核宿主細胞中表現本發明抗體，但真核細胞為較佳的且最佳為哺乳動物宿主細胞，因為該等細胞更有可能組裝且分泌經適當摺疊且具有免疫活性之抗體。用於表現本發明之重組抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)[包括 *dhfr(-)* CHO細胞，如 Urlaub 及 Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20, 1980 中所述，其與 DHFR 可選擇標記一起使用，舉例而言，如 Kaufman 及 Sharp, *J. Mol. Biol.* 159:601-21, 1982 中所述]、NS0 骨髓瘤細胞、COS 細胞及 SP2/0 細胞。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養一段時期來產生抗體，該段時期足以允許在宿主細胞中表現抗體或更佳地將抗體分泌至使宿主細胞在此項技術中已知之適當條件下生長的培養基中。可使用標準純化方法自宿主細胞及/或培養基回收抗體。

宿主細胞亦可用於藉由習知技術產生完整抗體之部分或片段，例如 Fab 片段或 scFv 分子。舉例而言，可能需要用編碼本發明抗體之輕鏈或重鏈的 DNA 轉染宿主細胞。重組 DNA 技術亦可用於移除一些或所有編碼與人類海帕西啶-

25之結合所不需之輕鏈及重鏈的任一者或兩者之DNA。本發明抗體亦涵蓋自該等經截短DNA分子表現之分子。

本發明提供包含本發明之核酸分子之宿主細胞。較佳地，本發明之宿主細胞包含一或多個包含本發明之核酸分子之載體或構築體。舉例而言，本發明之宿主細胞為已引入本發明載體之細胞，該載體包含編碼本發明抗體之LCVR的聚核苷酸及/或編碼本發明HCVR之聚核苷酸。本發明亦提供已引入本發明之兩種載體之宿主細胞；一種載體包含編碼本發明抗體之LCVR的聚核苷酸且一種載體包含編碼本發明抗體中存在之HCVR的聚核苷酸，且各載體可操作性連接於強化子/啟動子調節元件(例如，源於SV40、CMV、腺病毒及其類似物，諸如CMV強化子/AdMLP啟動子調節元件或SV40強化子/AdMLP啟動子調節元件)以驅動高水平之基因轉錄。

一旦經表現，本發明之完整抗體、個別輕鏈及重鏈或其他免疫球蛋白形式即可根據此項技術之標準程序來進行純化，該等標準程序包括硫酸銨沈澱、離子交換、親和力(例如蛋白質A)逆相疏水性相互作用管柱層析、羥磷灰石層析、凝膠電泳及其類似程序。舉例而言，用於純化治療抗體之標準程序係由Feng Li, Joe X. Zhou, Xiaoming Yang, Tim Tressel及Brian Lee於標題為"Current Therapeutic Antibody Production and Process Optimization"之文章(BioProcessing Journal, 2005年9月/10月)中加以描述。另外，用於自重組表現之抗體製劑移除病毒之標準技術亦在

此項技術中已知(參見(例如)Gerd Kern及Mani Krishnan, "Viral Removal by Filtration: Points to Consider" (Biopharm International, 2006年10月))。已知為自治療抗體之製劑移除病毒而進行的過濾之有效性至少部分地視蛋白質及/或抗體於待過濾溶液中之濃度而定。用於本發明抗體之純化方法可包括過濾以自一或多個層析操作之主流移除病毒之步驟。較佳地,在經由醫藥級奈米過濾器過濾以移除病毒之前,將含有本發明抗體之層析主流稀釋或濃縮以得到約1 g/L至約3 g/L之總蛋白質及/或總抗體濃度。甚至更佳地,奈米過濾器為DV20奈米過濾器(例如, Pall Corporation; East Hills, NY)。對醫藥用途而言,具有至少約90%、約92%、約94%或約96%均質性之大體上純的免疫球蛋白為較佳的,且具有約98至約99%或99%以上均質性之大體上純的免疫球蛋白為最佳的。一旦抗體經純化(部分地或達到所需均質性),隨後可如本文中所指導在治療上使用無菌抗體。

鑒於上述討論,本發明另外關於可藉由包含以下步驟之方法獲得之抗體:培養已藉由包含編碼本發明抗體之核酸分子的聚核苷酸或載體轉型之宿主細胞(包括(但不限於)哺乳動物、植物、細菌、轉殖基因動物或轉殖基因植物細胞),以致表現核酸;及視需要自宿主細胞培養基回收抗體。較佳地,宿主細胞包含載體,該載體包含編碼具有如SEQ ID NOs: 14、15、16或17中所示之胺基酸序列之輕鏈多肽的核酸分子。更佳地,宿主細胞包含載體,該載體包

含如 SEQ ID NO: 12 或 13 中所示之核酸分子。甚至更佳地，經轉型之宿主細胞為中國倉鼠卵巢細胞、NS0 骨髓瘤細胞、COS 細胞或 SP2/0 細胞。

本發明另外關於產生本發明抗體之方法，該方法包含以下步驟：用包含編碼本發明抗體之核酸分子的聚核苷酸或載體使宿主細胞(包括(但不限於)哺乳動物、植物、細菌、轉殖基因動物或轉殖基因植物細胞)轉型，以致使核酸表現；及自宿主細胞培養基回收抗體。較佳地，用包含編碼具有如 SEQ ID NOs: 14、15、16 或 17 中所示之胺基酸序列之輕鏈多肽的核酸分子之載體使宿主細胞轉型。更佳地，宿主細胞已經包含如 SEQ ID NO: 12 或 13 中所示之核酸分子之載體轉型。甚至更佳地，宿主細胞為中國倉鼠卵巢細胞、NS0 骨髓瘤細胞、COS 細胞或 SP2/0 細胞。

如本文中所使用之術語"經分離聚核苷酸"應意謂基因組、cDNA 或合成起源或其一些組合之聚核苷酸，經分離聚核苷酸由於其起源而(1)不與實際上含有該經分離聚核苷酸之聚核苷酸之所有或部分締合，(2)連接於實際上不與其連接之聚核苷酸，或(3)實際上並未作為較大序列之部分存在。

本文中所提及之術語"經分離蛋白質"意謂主體蛋白質(1)不含至少一些通常與其一起發現之其他蛋白質，(2)基本上不含來自相同來源(例如來自相同物種)之其他蛋白質，(3)藉由來自不同物種之細胞表現，(4)已自至少約 50 百分比之實際上與其締合之聚核苷酸、脂質、碳水化合物或其他物

質分離，(5)不與實際上與"經分離蛋白質"締合之蛋白質之部分締合(藉由共價或非共價相互作用)，(6)與實際上不與其締合之多肽可操作性締合(藉由共價或非共價相互作用)，或(7)實際上不存在。該經分離蛋白質可藉由具有合成起源之基因組DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何組合來編碼。較佳地，經分離蛋白質大體上自見於干擾其用途(治療性、診斷性、預防性、研究或其他用途)之其自然環境中之蛋白質或多肽或其他污染物純化。

"經分離"抗體為已經識別且自自然環境之組分分離及/或回收之抗體。其自然環境之污染組分為將干擾抗體之診斷或治療性用途之物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在較佳實施例中，將抗體(1)純化為大於95重量%之抗體(如藉由Lowry方法所測定)，且最佳大於99重量%；(2)純化至足以藉由使用旋杯式定序儀獲得N末端或內部胺基酸序列的至少15個殘基之程度；或(3)使用庫馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色，在還原或非還原性條件下藉由SDS-PAGE將抗體純化至均質。因為經分離抗體之自然環境的至少一種組分將不存在，所以經分離抗體包括原位處於重組細胞內之抗體。

如本文中所使用，"大體上純的"或"大體上經純化"意謂作為所存在之主要物質之化合物或物質(亦即，以莫耳計，其比組合物中之任何其他個別物質均更充足)。在某些實施例中，大體上經純化之組合物為其中物質占所存在之所有巨分子物質之至少約50百分比(以莫耳計)的組合

物。在某些實施例中，大體上純的組合物將占存在於組合物中之所有巨分子物質之約80%、85%、90%、95%或99%以上。在某些實施例中，將物質純化至基本均質(無法藉由習知偵測方法在組合物中偵測到污染物質)，其中組合物基本上由單一巨分子物質組成。

本發明另外提供經分離聚核苷酸，其編碼選自由SEQ ID NOs: 124、125、126、127、128、148、150及151組成之群之胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明提供重組表現載體，其包含編碼選自由SEQ ID NOs: 124、125、126、127、128、148、150及151組成之群之胺基酸序列的聚核苷酸。

如本文中所使用之短語"人類工程化抗體"係指其中至少一部分具有人類起源之抗體。此外，如本文中所使用，短語"人類工程化抗體"係指本文中所揭示之特定抗體以及額外抗體，該等額外抗體具有與本文中所揭示之抗體相似的根據本發明之功能性質且具有圍繞源於非人類抗體之CDR的大體上人類或完全人類構架區。大體上人類構架為與已知人類生殖系構架序列具有至少80%序列一致性之構架。較佳地，大體上人類構架與已知人類生殖系構架序列具有至少約85%、約90%、約95%或約99%序列一致性。最佳地，本發明之人類工程化抗體含有源於非人類抗體之最小序列。

舉例而言，人類工程化抗體可包含源於具有非人類起源(諸如小鼠)之抗體之部分以及源於具有人類起源之抗體之

部分，例如，該等部分藉由習知技術(例如合成技術)以化學方式接合在一起或使用遺傳工程技術將其製備為鄰近多肽。如本文中所使用，術語"構架"在關於抗體可變區使用時意欲意謂在抗體可變區內之CDR外部的所有胺基酸殘基。如本文中所使用，術語"構架區"意欲意謂藉由CDR分離之構架之各域。同樣，輕鏈之構架區藉由各輕鏈可變區CDR分離。較佳地，輕鏈可變區及/或重鏈可變區包含構架或構架區之至少一部分(例如，含有2或3個亞區，諸如FR2及FR3)。更佳地，至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4為完全人類的，或至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4為完全人類的。甚至更佳地，至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4為生殖系序列(例如人類生殖系)或包含此項技術中已知之特定構架之人類一致序列，及/或至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4為生殖系序列(例如人類生殖系)或包含特定構架之人類一致序列。在較佳實施例中，本發明抗體包含人類生殖系輕鏈構架序列及人類生殖系重鏈構架序列(參見(例如)PCT WO 2005/005604)。更佳地，人類生殖系輕鏈構架係選自由以下構架組成之群：A11、A17、A18、A19、A20、A27、A30、L1、L11、L12、L2、L5、L6、L8、O12、O18、O2及O8。甚至更佳地，人類生殖系輕鏈構架為O2或O18。最佳地，人類生殖系輕鏈構架為O2。另外，較佳之人類生殖系重鏈構架係選自由以下構架組成之群：VH2-5、VH2-26、VH2-70、VH3-20、VH3-72、VH1-24、VH1-46、VH3-9、VH3-66、VH3-74、VH4-31、VH1-18、

VH1-69、VH3-7、VH3-11、VH3-15、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-48、VH4-39、VH4-59、VH5-51、VH3-73、VH1-58、VH1-3及VH1-2。甚至更佳地，人類生殖系重鏈構架為VH1-69或VH1-18。最佳地，人類生殖系重鏈構架為VH1-69。

除本文中所揭示之抗體外，亦可使用數種不同方法來產生以根據本發明之功能性質選擇性結合人類海帕西啉-25之人類工程化抗體。本文中所揭示之特定抗體可用作製造額外抗體之模板或親本抗體。在一方法中，將親本抗體CDR移植至與親本抗體構架具有高序列一致性之人類構架中。新構架與親本抗體中之相應構架之序列一致性通常將為至少80%、至少85%或至少90%。與親本抗體相比，該移植可造成結合親和力之降低。若實際情形確實如此，則可基於Queen等人公開之特定標準在某些位置將構架回復突變為親本構架。回復突變所考慮之殘基識別可如下進行：當胺基酸屬於以下種類時，所使用之人類生殖系序列的構架胺基酸(受體構架)係經來自親本抗體之構架之構架胺基酸(供體構架)置換：

(a)受體構架之人類構架中的胺基酸在彼位置對人類構架而言並不常見，而供體免疫球蛋白中之相應胺基酸在彼位置對人類構架而言則具有典型性；

(b)胺基酸之位置直接鄰近於一CDR；或

(c)在三維免疫球蛋白模型中，構架胺基酸之任何側鏈原子均在CDR胺基酸之任何原子之約5-6埃(中心至中心)內。

[Queen 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 2869 (1991)]。

當受體構架之人類構架中的各胺基酸及供體構架中之相應胺基酸在彼位置對人類構架而言通常均不常見時，該胺基酸可藉由在彼位置對人類構架而言具有典型性之胺基酸置換。該回復突變標準使得抗體能夠恢復母體活性。

另一方法為隨機突變所移植之CDR而不改變構架，且篩選結合親和力與親本抗體同樣優良或優於親本抗體之該等抗體。另外，此兩種方法之組合亦為可能的。在移植後，除在CDR中進行改變外，亦可使特定構架區回復突變。該通用方法係由Wu等人，(1999)，"Humanization of a murine monoclonal antibody by simultaneous optimization of framework and CDR residues"，*J. Mol. Biol.*, 294:151-162 描述。

如本文中所使用，術語"供體"意欲意謂親本抗體分子或其片段，其產生一部分，將其供給或貢獻於另一抗體分子或其片段以將母體分子之結構或功能特徵賦予接受分子。關於CDR移植之特定實例，產生所移植的CDR之母體分子為供體分子。供體CDR將母體分子之結合親和力賦予接受分子。應瞭解，供體分子不必來自與其片段之接受分子不同之物質。相反，供體為獨立且不同分子即可。

如本文中所使用，術語"受體"意欲意謂欲接受來自母體或供體抗體分子或其片段之所贈予部分的抗體分子或其片

段。因此，將母體分子之所贈予部分之結構或功能特徵賦予受體抗體分子或其片段。關於CDR移植之特定實例，進行CDR移植之接受分子為受體分子。將供體CDR或母體分子之結合親和力賦予受體抗體分子或片段。與供體分子一致，應瞭解受體分子不必來自與供體不同之物質。

在關於抗體或其重鏈或輕鏈使用時，"可變區"意欲意謂抗體之胺基末端部分，其將抗原結合賦予分子且不為恆定區。該術語意欲包括其功能性片段，該等功能性片段維持完整可變區之所有結合功能之一些功能。因此，術語"異質可變區結合片段"意欲意謂組裝成異質複合物之至少一個重鏈可變區及至少一個輕鏈可變區或其功能性片段。異質可變區結合片段包括(例如)功能性片段，諸如Fab、F(ab)₂、Fv、單鏈Fv(scFv)及其類似片段。熟習此項技術者熟知該等功能性片段。因此，使用該等術語來描述異質可變區之功能性片段意欲對應於熟習此項技術者所熟知之定義。該等術語描述於(例如)Harlow及Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989)；Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers, R.A. (編), New York: VCH Publisher, Inc.)；Huston等人，*Cell Biophysics*, 22:189-224 (1993)；Plückthun及Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178:497-515 (1989)；及Day, E.D., *Advanced Immunochemistry*，第2版，Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990)中。

較佳地，人類工程化抗體具有起源於或源於親本抗體之

CDR，亦即非人類抗體，較佳小鼠抗體或其片段，諸如小鼠 Fab JXB7，而構架及恆定區(若其存在)(或其顯著或實質部分，亦即至少約 90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)係藉由存在於人類生殖系免疫球蛋白區中之核酸序列資訊來編碼(參見(例如)國際 ImMunoGeneTics 資料庫)或呈其重組或突變形式(無論該等抗體是否在人類細胞中產生)。較佳地，自產生人類工程化抗體之非人類親本抗體之 CDR 最佳化人類工程化抗體之至少 2、3、4、5 或 6 個 CDR 以產生所要性質，例如改良之特異性、親和力或中和，其可藉由篩選檢定(例如 ELISA 檢定)來識別。較佳地，本發明抗體包含與母體小鼠 Fab JXB7 之 HCDR3 一致之 HCDR3(亦即 SEQ ID NO: 46)，且當與存在於母體小鼠 Fab JXB7 中之 CDR 相比時，HCDR1、HCDR2、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 包含至少一個胺基酸取代。與母體小鼠 Fab JXB7 之 CDR 相比，本發明之人類工程化抗體之 CDR 中的某些胺基酸取代降低抗體不穩定性之可能性(例如，移除一或多個 CDR Asn 殘基)，或當投與至人類個體時降低抗體之免疫原性可能性(例如，如藉由 IMMUNOFILTER™ 技術(Xencor, Inc., Monrovia, CA)所預測)。

可使用此項技術中常規使用之方法使人類工程化抗體經受活體外突變誘發，且因此，人類工程化重組抗體之 HCVR 及 LCVR 之構架區胺基酸序列為雖然源於與人類生殖系 HCVR 及 LCVR 序列相關之序列，但可能並非天然地活體內存在於人類抗體生殖系譜系中之序列。預期人類工程化

重組抗體之HCVR及LCVR構架之該等胺基酸序列與人類生殖系序列具有至少約85%、約90%、約92%、約94%、約95%、約96%、約98%或更佳至少約99%或最佳100%一致性。因此，人類工程化抗體可包含既未見於受體抗體中亦未見於自親本抗體引入之CDR或構架序列中之殘基。

此項技術中存在產生人類工程化抗體之多種可用方法(參見(例如)PCT國際專利申請公開案第WO 2006/06046935號；Queen等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:2869 (1991)；Jones等人，*Nature*, 321:522 (1986)；Riechmann等人，*Nature*, 332:323-327 (1988)；及Verhoeyen等人，*Science*, 239:1534 (1988))。舉例而言，可藉由獲得編碼選擇性結合海帕西啶-25之親本抗體(例如，鼠類抗體或由融合瘤產生之抗體)之HCVR及LCVR的核酸序列，識別該HCVR及LCVR(非人類)中之CDR，且將該等編碼CDR之核酸序列移植至編碼所選人類構架之核酸序列上來產生人類工程化抗體。視需要，可藉由隨機突變誘發或在特定位置突變誘發而使CDR區最佳化，以在將CDR區移植至構架中之前用不同胺基酸取代CDR中之一或多個胺基酸。或者，可在將CDR區插入人類構架中之後，使用熟習此項技術者可用之方法使其最佳化。

在將編碼CDR之序列移植至編碼所選人類構架之序列上之後，隨後使所得編碼人類工程化可變重鏈及可變輕鏈序列之DNA序列表現，以產生選擇性結合海帕西啶-25之人類工程化抗體。人類工程化HCVR及LCVR可作為完整抗-

海帕西啉-25抗體分子之部分(亦即，作為具有人類恆定域序列之融合蛋白質)來表現。然而，HCVR及LCVR序列亦可在缺乏恆定序列時表現以產生(例如)人類工程化抗-海帕西啉-25選擇性Fv或Fab(參見(例如)Watkins, J.等人, *Anal. Biochem.*, 253:37-45 (1997)及 Watkins, J.等人, *Anal. Biochem.* 256:169-177, (1998))。

應瞭解，應用本發明之教示，熟習此項技術者可使用普通技術，例如定點突變誘發，來取代、添加或刪去本文中所示的特定CDR及構架序列中之胺基酸，且在如此進行時，產生源於本文所提供序列之其他可變區胺基酸序列。可在一個特定取代位點引入多達所有21個替代性天然存在胺基酸。最終，技術人員可使用諸如本文實例2中所述之活體外或活體內篩選技術來選擇可變區胺基酸序列對海帕西啉多肽具有所要結合親和力之Fab片段。以此方式，可識別適於製備根據本發明之抗-海帕西啉抗體之其他Fab片段。較佳地，構架內之胺基酸取代、添加及缺失限於本文所揭示的構架區序列(亦即，FRL1、FRL2、FRL3、FRL4、FRH1、FRH2、FRH3、FRH4)之一或各序列內之1、2、3或4個位置。較佳地，CDRs內之胺基酸取代、添加及缺失限於一個CDR或各CDR內之1至3個位置，更佳地，在一個CDR或各CDR內之一或兩個胺基酸位置執行取代、添加及缺失。在重鏈可變區之CDRs中之一或兩個胺基酸位置執行其他較佳之胺基酸取代、添加及缺失。最佳地，在CDRH2內之一或兩個胺基酸位置執行胺基酸取代、

添加及缺失。

隨後，使所得編碼人類工程化之可變重鏈及可變輕鏈序列之DNA序列表現，以產生以高親和力選擇性結合人類海帕西啉-25之人類工程化抗體。人類工程化HCVR及LCVR可表現為完整抗-海帕西啉-25抗體分子之部分(亦即為具有人類恆定域序列之融合蛋白質)。

本發明之另一態樣提供使用本發明之抗體於相對簡單但具有高度敏感性及選擇性之免疫檢定之方法，用於偵測及測量人類組織及生物液體中之成熟海帕西啉以達到診斷及預後目的。

本發明抗體提供精確偵測或測定人類之組織或生物液體中成熟海帕西啉的量之方法，用於評估罹患成熟海帕西啉促進病症之素質(predispositions)，且用於偵測及診斷罹病患者之該等病症。舉例而言，可將本發明抗體併入敏感且可靠之免疫檢定中，諸如ELISA、RIA、免疫擴散檢定或免疫偵測檢定(諸如SPR檢定)。同樣，本發明抗體亦適用於組織或生物液體樣本之免疫組織化學(IHC)及免疫螢光(IF)檢定。該等分析可用於偵測海帕西啉-25之異常含量，且因此可用於診斷海帕西啉-25促進之病症。更具體言之，本發明提供診斷患者中之人類成熟海帕西啉促進的病症之方法，該方法係藉由測定來自患者之組織或生物液體之樣本中的人類成熟海帕西啉含量，且將樣本中之人類成熟海帕西啉含量與來自一或多個對照個體之相應樣本中之人類成熟海帕西啉含量或與參考標準相比較，藉此偵測與

高含量人類成熟海帕西啉相關之病症來進行。疾病病況可包含與降低之血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容相關之遺傳或非遺傳疾病之一或多者。較佳地，疾病病況可包含與貧血相關之病症之一或多者。

亦提供監測患者之人類成熟海帕西啉促進的疾病、病症或病狀之方法。該方法包括在第一時間點，測定來自罹患人類成熟海帕西啉促進的疾病、病症或病狀或具有罹患該疾病、病症或病狀的風險之患者之生物流體的樣本中之人類成熟海帕西啉含量；在一或多個不同時間點，測定來自患者之組織或生物流體之一或多個樣本中的人類成熟海帕西啉含量；比較在不同時間點測定之人類成熟海帕西啉含量且藉此監測人類成熟海帕西啉促進的疾病或病狀。

當應用於高產量方法時，本發明之人類成熟海帕西啉選擇性抗體為尤其適用的。該等方法包括微晶片及微陣列方法，以致多個樣本可在微板或載玻片或此項技術中已知之其他檢定底物上進行測試。

生物樣本中人類成熟海帕西啉之存在或其含量可藉由將生物樣本與(例如)本發明抗體在適於形成抗原-抗體複合物之條件下組合來確定。直接或更佳地間接用可偵測部分標記抗體以促進結合或未結合抗體之偵測。此項技術中熟知偵測免疫複合物形成之多種方法，例如ELISA、RIA、免疫墨點(例如，點漬墨法、狹縫墨點、西方墨點等等)、間接免疫螢光技術及依賴於偵測物理參數之改變的方法(諸

如 SPR)及其類似方法。該等應用包括利用與可偵測部分結合之本發明之海帕西啉-25選擇性抗體以偵測生物樣本(例如人類生物流體或細胞或組織提取液)中的海帕西啉之方法。無論是否用可偵測部分修飾,本發明抗體均可用於該等檢定中。若用可偵測部分修飾,則本發明抗體可藉由可偵測部分之共價或共價連接來修飾。如本文中所使用,術語"可偵測"描述物質(結合物、化合物或部分)之允許藉由偵測器,使用已知分析技術來識別或追蹤物質之特徵。可偵測部分之代表性實例包括(但不限於)發色團、螢光部分、磷光部分、發光部分、放射性部分、各種酶(諸如鹼性磷酸酶或辣根過氧化酶)、磁性部分(例如反磁性、順磁性及鐵磁性物質)及重金屬簇,以及任何其他已知之可偵測部分。所形成之抗體-抗原標準複合物之量可藉由此項技術中已知之各種方法(諸如光度或比色方法)來定量。較佳地,根據此項技術中熟知之方法來使用本發明抗體,而無需修飾(亦即間接標記)。

本發明包括偵測生物樣本中之人類成熟海帕西啉蛋白質之方法,其包含在足以使本發明抗體與人類成熟海帕西啉蛋白質結合之條件下及時間內,用生物樣本培育本發明抗體;及偵測該結合。

本發明亦提供用於篩選懷疑含有人類成熟海帕西啉多肽之樣本之組合物、方法及套組。該篩選可在患者樣本上或在懷疑含有或產生該多肽之實驗室樣本上執行。套組可含有本發明之海帕西啉-25選擇性抗體。套組可含有適用於

偵測樣本與本發明之海帕西啉-25選擇性抗體之間的相互作用之緩衝劑及試劑。所提供之試劑可為能夠結合本發明抗體(諸如抗小鼠IgG抗體)或與該抗體相互作用的放射性標記、螢光標記或酶促標記之藥劑。

套組之試劑可以液體溶液形式提供，可附著於固體支撐物上或可以乾燥粉末形式提供。當以液體溶液形式提供試劑時，該液體溶液較佳地為水溶液。較佳地，當所提供之試劑附著於固體支撐物時，固體支撐物可為層析介質、具有複數個孔之測試板或顯微鏡載玻片。當所提供之試劑為乾燥粉末時，可藉由添加合適溶劑使粉末復水，該溶劑亦可提供在套組中。

在通常包括小瓶之容器中提供本發明之套組，可將抗體、抗原或偵測試劑置放於該小瓶中且較佳使其經適當等分。本發明之套組通常亦將包括一個用於容納抗體容器、抗原容器及試劑容器之裝置用於商業銷售。該等容器可包括固持所要小瓶之塑膠容器及一或多種必要化學品，諸如層析物質、溶劑及溶離劑、試管、清潔劑、抗體及用於偵測反應之化學品。

本發明抗體可用於診斷與成熟海帕西啉之活性相關之病症或疾病。以相似方式，亦可將本發明抗體用於監測正接受成熟海帕西啉促進的病狀、疾病或病症之治療之個體中的成熟海帕西啉含量之檢定中。該等應用包括利用本發明抗體及標記以偵測生物樣本(例如人類體液或細胞或組織提取液)中之成熟海帕西啉之方法。可使用具有或不具有

修飾之本發明抗體，且可藉由可偵測部分之共價或非共價連接來標記該等抗體。

此項技術中已知用於量測生物樣本中之蛋白質含量之各種習知方案，包括(例如)ELISA、RIA及FACS，且該等方案提供診斷成熟海帕西啉之經改變或異常表現量之基礎。存在於樣本中之正常或標準海帕西啉含量是使用任何已知技術來確定的，例如，藉由將包含成熟海帕西啉多肽之樣本與(例如)本發明抗體在適於形成抗原:抗體複合物之條件下組合來確定。用可偵測物質直接或間接地標記抗體以促進結合或未結合抗體之偵測。適合之可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質。藉由諸如光度方法之各種方法來定量所形成之標準複合物之量。隨後，將存在於樣本中之成熟海帕西啉多肽之量與標準值相比較。用於診斷、預後及/或監測檢定、套組及方法中之較佳抗體具有：(i)具有如SEQ ID NO: 6中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如SEQ ID NO: 14中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽；(ii)具有如SEQ ID NO: 7中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如SEQ ID NO: 15中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽；(iii)具有如SEQ ID NO: 9中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如SEQ ID NO: 17中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽；或(iv)具有如SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列的重鏈多肽及具有如SEQ ID NO: 16中所示之胺基酸序列的輕鏈多肽。

本發明之經分離海帕西啉-25選擇性抗體可用於療法，

較佳人類療法中。

包含本發明抗體之醫藥組合物可用於在將有效量投與至有需要之人類個體時，增加人類血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容。此外，本發明抗體亦可適用於治療病狀、疾病或病症，在該等病狀、疾病或病症中海帕西啉-25之存在引起或有助於不良病理效應或海帕西啉-25含量或海帕西啉-25生物活性之降低在人類個體中具有治療益處。該等病狀、疾病或病症包括(但不限於)貧血，包括(但不限於)由於感染、發炎、慢性疾病及/或癌症而引起之貧血。個體可為男性或女性。

本發明包括增加血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之方法，其包含對有需要之人類個體投與有效量的以約800 pM或800 pM以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉-25之本發明抗體。另外或其他，本發明包括用於治療人類個體疾病、病狀或病症之方法，該疾病、病狀或病症受益於血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之增加，其包括(但不限於)貧血，例如由於感染、發炎、慢性疾病及/或癌症而引起之貧血。較佳地，個體具有不良之低血清鐵含量、低網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容，或處於具有不良之低血清鐵含量、低網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之風險中。更佳地，個體處於罹患貧血之風險中或罹患貧血，包括(但不限於)由於感染、發炎、慢性疾病及/或癌症而引起之貧血。甚至更佳

地，抗體包含LCVR，其包含：

i)具有選自由SEQ ID NOs: 41及43組成之群之胺基酸序列的LCDR1；

ii)具有選自由SEQ ID NOs: 30、53、56、57、58及76組成之群之胺基酸序列的LCDR2；及

iii)具有選自由SEQ ID NOs: 31、61及60組成之群之胺基酸序列的LCDR3；及HCVR，其包含：

i)具有選自由SEQ ID NOs: 32、63、78及79組成之群之胺基酸序列的HCDR1；

ii)具有選自由SEQ ID NOs: 44、80、81、82、83、84、85、86及87組成之群之胺基酸序列的HCDR2；及

iii)具有如SEQ ID NO: 46中所示之胺基酸序列之HCDR3。甚至更佳地，抗體包含重鏈及輕鏈多肽，其具有(i)分別如SEQ ID NOs: 6及14中所示之胺基酸序列；(ii)分別如SEQ ID NOs: 7及15中所示之胺基酸序列；(iii)分別如SEQ ID NOs: 9及17中所示之胺基酸序列；或(iv)分別如SEQ ID NOs: 8及16中所示之胺基酸序列。最佳地，抗體包含重鏈及輕鏈多肽，其具有分別如SEQ ID NOs: 8及16中所示之胺基酸序列。

另外，亦涵蓋本發明抗體用於製備用以治療貧血或上述病症之至少一者之藥劑的用途。較佳地，抗體包含LCVR，其包含：

i)具有選自由SEQ ID NOs: 41及43組成之群之胺基酸序列的LCDR1；

ii)具有選自由SEQ ID NOs: 30、53、56、57、58及76組成之群之胺基酸序列的LCDR2；及

iii)具有選自由SEQ ID NOs: 31、61及60組成之群之胺基酸序列的LCDR3；及HCVR，其包含：

i)具有選自由SEQ ID NOs: 32、63、78及79組成之群之胺基酸序列的HCDR1；

ii)具有選自由SEQ ID NOs: 44、80、81、82、83、84、85、86及87組成之群之胺基酸序列的HCDR2；及

iii)具有如SEQ ID NO: 46中所示之胺基酸序列之HCDR3。更佳地，抗體包含重鏈及輕鏈多肽，其具有(i)分別如SEQ ID NOs: 6及14中所示之胺基酸序列；(ii)分別如SEQ ID NOs: 7及15中所示之胺基酸序列；(iii)分別如SEQ ID NOs: 9及17中所示之胺基酸序列；或(iv)分別如SEQ ID NOs: 8及16中所示之胺基酸序列。最佳地，抗體包含重鏈及輕鏈多肽，其具有分別如SEQ ID NOs: 8及16中所示之胺基酸序列。

術語"治療"意欲指其中可減緩、中斷、停滯、控制或終止本文所述病症之進程，但未必指示所有病症症狀之全部消除之所有方法。如本文中所使用之"治療"包括投與本發明化合物以治療哺乳動物、尤其人類疾病或病狀，且包括：(a)抑制疾病之進一步進程，亦即停滯其發展；及(b)減輕疾病，亦即引起疾病或病症之退化或減輕其症狀或併發症。可調節給藥方案以提供最佳所要反應(例如，治療反應)。舉例而言，可投與單次大丸劑，可隨時間投與若

千分次劑量，或可如治療情形之緊急狀態所指示按比例減少或增加劑量。

術語"預防"意謂阻止、約束或抑制症狀、病症、病狀或疾病之發病或出現。可治療及預防急性事件及慢性病狀。在急性事件中，在症狀、病症、病狀或疾病發作時投與本發明抗體，且當急性事件結束時中斷。相反，經更持久時段來治療慢性症狀、病症、病狀或疾病。

"病症"為將受益於根據本發明之治療之任何病狀。術語"病症"、"病狀"及"疾病"在本文中可互換使用，且包括慢性及急性成熟海帕西啶促進之病症，包括(但不限於)貧血，包括(但不限於)慢性疾病之貧血，包括(但不限於)由於感染、發炎及/或癌症而引起之貧血。

本發明抗體可併入適於投與至人類個體之醫藥組合物中。本發明抗體可以單一劑量或多劑量單獨投與至人類個體或與醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑組合投與。該等醫藥組合物經設計以適於所選投藥模式，且在適當時使用醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑及/或賦形劑，諸如分散劑、緩衝劑、界面活性劑、防腐劑、增溶劑、等張劑(包括(但不限於)氯化鈉)、穩定劑及其類似物。可根據(例如)Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995(其提供從業者通常已知之調配技術之概要)中所揭示之習知技術來設計該等組合物。適用於醫藥組合物之載劑包括在與本發明抗體組合時保留分子活性且不與個體之免

疫系統反應之任何物質。在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含 i) 本發明抗體、ii) 檸檬酸鹽緩衝劑及 iii) 氯化鈉。較佳地，抗體以在約 1 mg/ml 至約 35 mg/ml 範圍內之濃度存在，檸檬酸鹽以在約 5 mM 至約 20 mM 範圍內之濃度存在，氯化鈉以在約 100 mM 至約 300 mM 範圍內之濃度存在，且組合物之 pH 值在約 5.0 至約 7.2 之間。更佳地，抗體以在約 5 mg/ml 至約 30 mg/ml 範圍內之濃度存在，檸檬酸鹽以在約 5 mM 至約 15 mM 範圍內之濃度存在，氯化鈉以在約 150 mM 至約 300 mM 範圍內之濃度存在，且組合物之 pH 值在約 5.5 至約 6.5 之間。甚至更佳地，抗體以在約 5 mg/ml 至約 25 mg/ml 範圍內之濃度存在，檸檬酸鹽以約 10 mM 存在，氯化鈉以在約 200 mM 至約 300 mM 範圍內之濃度存在，且組合物之 pH 值在約 5.5 至約 6.5 之間。

可使用標準投藥技術，將包含本發明之抗-海帕西啶-25 抗體之醫藥組合物投與至處於罹患如本文中所述之病理(例如貧血病症)的風險中或顯示該等病理之個體。

如本文中所使用之短語"有效量"係指達到所要治療結果所必需之量(在特定劑量下及歷時特定時期且用於特定投藥方式)。抗體之有效量可根據多種因素而變化，該等因素諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重以及抗體或抗體部分在個體中引起所要反應之能力。有效量亦為其中抗體之任何毒性或有害效應均不如治療有益效應重要之量。

有效量至少為將治療益處賦予個體所必需之活性劑之最小量，但小於毒性量。換言之，本發明抗體之有效量或治

療有效量為在哺乳動物、較佳人類中(i)增加血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素及/或血球比容之量，或(ii)治療其中成熟海帕西啉之存在引起或有助於不良病理效應之病症的量，或(iii)成熟海帕西啉含量或成熟海帕西啉生物活性之降低在哺乳動物、較佳人類(包括(但不限於)貧血，包括(但不限於)慢性疾病之貧血，包括(但不限於)由於感染、發炎及/或癌症而引起之貧血)中產生有益治療效應之量。可以單一劑量或以多個劑量投與有效量之本發明抗體。此外，亦可以多個劑量之量投與有效量之本發明抗體，該等量將小於僅投與一次時之有效量。

如醫學技術中所熟知，用於任一個體之劑量均視多種因素而定，該等因素包括患者之體型、體表面積、年齡、欲投與之特定化合物、性別、投藥時間及途徑、一般健康狀態及同時投與之其他藥物。劑量可另外視疾病之類型及嚴重性而變化。典型劑量可(例如)在約1 mg至約200 mg、較佳約2 mg至約200 mg、更佳約5 mg至約200 mg、甚至更佳約5 mg至約50 mg、甚至更佳約5 mg至約25 mg、甚至更佳約5 mg至約20 mg、甚至更佳約5 mg至約15 mg之範圍內；然而，亦預見低於或高於該示範性範圍之劑量，尤其在考慮上述因素時如此。每日之非經腸給藥方案可為約10 µg/kg至約20 mg/kg、較佳約25 µg/kg至約20 mg/kg、更佳約50 µg/kg至約20 mg/kg、甚至更佳約100 µg/kg至約20 mg/kg、甚至更佳約200 µg/kg至約20 mg/kg、甚至更佳約300 µg/kg至約20 mg/kg、甚至更佳約400 µg/kg至約20

mg/kg、甚至更佳約 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約 20 mg/kg、約 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約 20 mg/kg、約 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約 20 mg/kg、約 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約 20 mg/kg、約 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約 20 mg/kg、甚至更佳約 1 mg/kg至約 20 mg/kg、甚至更佳約 2 mg/kg至約 20 mg/kg、甚至更佳約 3 mg/kg至約 20 mg/kg、甚至更佳約 4 mg/kg至約 20 mg/kg、甚至更佳約 5 mg/kg至約 20 mg/kg、甚至更佳約 6 mg/kg至約 20 mg/kg、甚至更佳約 7 mg/kg至約 20 mg/kg且甚至更佳約 8 mg/kg至約 20 mg/kg。可藉由週期評估來監測進程，且因此調節劑量。

該等建議量之抗體經受大量治療判斷。選擇適當劑量及時程之關鍵因素為所獲得之結果。在該情況下考慮之因素包括所治療之特定病症、個別患者之臨床病狀、病症之病因、抗體之傳遞位點、抗體之特定類型、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。

本發明抗體之投藥途徑可為經口、非經腸、藉由吸入或局部。較佳地，可將本發明抗體併入適於非經腸投藥之醫藥組合物中。如本文中所使用之術語非經腸包括靜脈內、肌肉內、皮下、直腸、陰道或腹膜內投藥。藉由靜脈內或腹膜內或皮下注射進行之非經腸傳遞為較佳的。皮下注射為最佳的。此項技術中熟知適用於該等注射之媒劑。

醫藥組合物在製造及儲存於所提供之容器中之條件下通常必須為無菌且穩定的，該容器包括(例如)密封小瓶、注射器或其他傳遞裝置，例如筆。因此，醫藥組合物可在調配物製備後經無菌過濾，或另外製成微生物學上可接受

的。

提供以下實例僅用於說明性目的，且不意欲限制本發明之範疇。

實例

實例1：產生人類海帕西啉-25

人類海帕西啉-25可獲自商業來源(例如 Peptide International (Louisville, Kentucky))或藉由此項技術中已知之各種合成或重組技術來產生。或者，使包含人類海帕西啉-25序列之25個胺基酸且具有如SEQ ID NO: 95中所示之胺基酸序列的融合蛋白質在大腸桿菌中表現。在37°C下，用1 mM IPTG誘導3-6小時後，自3公升之表現人類海帕西啉融合蛋白質之大腸桿菌分離包涵體。將包涵體溶解於緩衝劑A(50 mM Tris及8 M脲(pH 8.0))中。經由IMAC管柱(20 mL樹脂)傳遞上清液。用緩衝劑A洗滌管柱直至吸光度恢復基線，且藉由緩衝劑A中之0.5 M咪唑自管柱分批溶離所結合之多肽。彙集人類海帕西啉-25融合蛋白質且用50 mM DTT使其還原。隨後，藉由將所彙集之物質稀釋於2 M脲、3 mM半胱胺酸、50 mM Tris(pH 8.0)中直至小於50 µg/mL之最終蛋白質濃度而使該融合蛋白質再摺疊。在室溫下攪拌該物質且空氣氧化48小時。經由IMAC管柱(20 mL)，以5 mL/min之流動速率傳遞經氧化之多肽，且藉由緩衝劑A中之0.5 M咪唑自管柱分批溶離人類海帕西啉-25融合蛋白質。將含有人類海帕西啉-25融合蛋白質之經彙集溶離份濃縮，且經由用50 mM Tris、4 M脲(pH 8.0)達成

平衡之 Superdex 75(GE Healthcare, XK26/60)分級管柱以 3 mL/min之流動速率進行傳遞。彙集單體融合蛋白質，且隨後將其稀釋於 50 mM Tris、2 M脲、5 mM CaCl₂(pH 8.0)中且隨後用腸激酶使其分裂以產生具有 SEQ ID NO: 1之人類海帕西啉-25。藉由被動IMAC層析(如上文所述)來移除未分裂之人類海帕西啉-25融合蛋白質。隨後，經由C-18逆相管柱，以 4.0 mL/分鐘之流動速率來傳遞來自IMAC管柱之流動。用水中之 0.1% TFA洗滌管柱直至吸光度恢復基線，且以 0.5%/min之速率，以具有 0.1% TFA的 20%至 40%之ACN線性梯度自管柱溶離所結合之多肽。彙集含有人類海帕西啉-25多肽之溶離份且藉由N末端胺基酸定序及基質輔助雷射解吸附/離子化質譜(MALDI-MS)來進行分析。編碼大鼠、小鼠及石蟹獼猴海帕西啉-25及人類海帕西啉-25之各種N末端截短形式(包括海帕西啉-22及海帕西啉-20)之多肽可在商業上獲得(例如Peptide International)。

實例 2：抗-海帕西啉-25 Fab及Mab之親和力結合量測

可使用諸如BIAcore® T100之表面電漿共振生物感應器來量測本文所揭示之抗體之結合動力學及親和力。BIAcore®系統利用SPR之光學性質以偵測葡聚糖生物感應器基質內之相互作用分子之蛋白質濃度的改變。除非如所註明，否則所有試劑及物質均購自BIAcore® AB(Upsala, Sweden)。在 25°C下執行所有量測。將樣本溶解於HBS-EP緩衝劑(150 mM氯化鈉、3 mM EDTA、0.05%(w/v)界面活性劑P-20及 10 mM HEPES(pH 7.4))中。為俘獲具有人類κ

之 Fab，使用胺偶合套組，以 5000-10000 個反應單元 (Rus) 之水平將山羊-抗人類 κ 固定在 CM5 感應器晶片之流槽 (flow cells) 1 至 4 上。為俘獲具有小鼠 IgG1 之 Mab，使用胺偶合套組，以 5000-10000 Rus 之水平將山羊-抗小鼠 Fc γ 固定在 CM5 感應器晶片之流槽 1 至 4 上。為俘獲具有人類 IgG4 之抗體，使用胺偶合套組，以 400-700 Rus 之水平將蛋白質 A 固定在 CM4 感應器晶片之流槽 1 至 4 上。使用多個分析循環來評估自大腸桿菌周質製備之 Fab 及自哺乳動物細胞培養物製備之 Mab。各循環由以下步驟組成：以俘獲 200-1000 Rus 為目標，在約 10 μ L/分鐘下進行 Fab 或 Mab 之 0.3-2 分鐘注射；在 50 μ L/分鐘下進行如上文實例 1 中所述而獲得之各種濃度之人類海帕西啶-25 (600 nM 至 0.1 nM) 的 2 分鐘注射；接著進行 2-10 分鐘解離；及使用 30 μ L 之 10 mM 甘胺酸鹽酸鹽 (pH 1.5) 進行再生。在 25°C 下獲得量測結果且使用 "1:1 質量傳遞" 結合模型，在 BIA 評估軟體中評估各循環之締合及解離速率。

小鼠 Fab JXB7 及某些人類工程化抗-海帕西啶 Fab 之人類海帕西啶-25 結合參數展示於表 5 中。圖 5 中所示之人類工程化抗-海帕西啶 Fab 分別包含人類生殖系輕鏈及重鏈構架 O2 及 VH1-69。列於表 3 中之其他人類工程化 Fab 之人類海帕西啶-25 結合親和力 (K_D) 經測定在約 214 pM 與約 54 pM 之間，其各自具有在約 $7.68 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 與約 $2.22 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 之間的自人類海帕西啶-25 之 k_{off} 速率。因此，識別對人類海帕西啶-25 之 K_D 比小鼠 Fab JXB7 之 K_D 低至多 52 倍之人類工程化

抗-海帕西啖Fab。

表5：與人類海帕西啖-25之結合性質

Fab	$K_{on} (M^{-1}, s^{-1})$	$K_{off} (s^{-1})$	$K_D (M)$
JXB7	2.49E+06	6.98E-03	2.80E-9
Hu22	7.05E+06	4.56E-03	6.47E-10
1.7	3.80E+06	1.48E-03	4.22E-10
3.12	3.94E+06	3.47E-04	8.83E-11
3.23	3.53E+06	2.78E-04	7.88E-11

小鼠Mab JXB7及某些人類工程化抗-海帕西啖Mab之人類海帕西啖-25結合參數展示於表6中。因此，識別對人類海帕西啖-25之結合親和力(K_D)比小鼠Mab JXB7之結合親和力低至多約33倍之人類工程化抗-海帕西啖Mab。Mab JXB7及31B2之重鏈恆定區為小鼠IgG1。表6中之其他Mab之重鏈恆定區為人類IgG4(SEQ ID NO: 94)。

表6：與人類海帕西啖-25之結合

Mab	$K_{on} (M^{-1}, s^{-1})$	$K_{off} (s^{-1})$	動力學 $K_D (M)$
JXB7	3.70E+07	7.37E-03	1.99E-9
31B2	1.89E+06	1.27E-04	7.52E-11
Hu22	1.09E+07	8.64E-03	7.64E-10
3.23	6.20E+06	6.59E-04	9.94E-11
3.8	5.58E+06	7.68E-04	1.05E-10
L1.5	5.31E+06	1.82E-04	3.42E-11
3.12	3.68E+06	2.20E-04	5.99E-11

各種人類工程化抗-海帕西啖Mab之石蟹獼猴海帕西啖-25及小鼠海帕西啖-25結合參數分別展示於表7及8中。與大鼠海帕西啖-25之結合對Mab Hu22、3.23及3.8而言為不可偵測的。通常，展示Mab Hu22及3.23對成熟石蟹獼猴海帕西啖之 K_D 可與對人類海帕西啖-25之 K_D 相當。然而，展示Mab 3.8對石蟹獼猴海帕西啖-25之 K_D 比對人類海帕西啖-25之 K_D 低超過10倍。另一方面，展示Mab Hu22、3.23及

3.8對人類海帕西啉-25之 K_D 比對小鼠海帕西啉-25之 K_D 低得多。

表7：與石蟹獼猴海帕西啉-25之結合

Mab	$K_{on} (M^{-1}, s^{-1})$	$K_{off} (s^{-1})$	動力學 $K_D (M)$
Hu22	8.13E+06	8.16E-03	9.86E-10
3.23	6.51E+06	5.77E-04	8.88E-11
3.8	7.07E+07	6.60E-04	9.33E-12

表8：與小鼠海帕西啉-25之結合

Mab	$K_{on} (M^{-1}, s^{-1})$	$K_{off} (s^{-1})$	動力學 $K_D (M)$
Hu22	1.62E+06	1.26E-01	7.76E-08
3.23	3.83E+06	1.92E-01	5.01E-08
3.8	3.57E+06	1.24E-01	3.46E-08

實例3：用於海帕西啉誘導之鐵轉運蛋白內化及降解的基於細胞之檢定

使用活體外基於細胞之檢定來量測針對人類海帕西啉之Mab之中和活性。一種適用於量測本發明抗體之中和活性的活體外基於細胞之檢定係基於其受體鐵轉運蛋白之海帕西啉誘導的內化及降解。簡言之，製備允許鐵轉運蛋白(FPN)之可誘導表現之HEK 293穩定細胞系。FPN與用於追蹤目的之綠色螢光蛋白質(GFP)C末端融合。使用T-REx系統來控制FPN-GFP分子之可誘導表現，該系統為不具有病毒反式活化因子之市售四環素調節之表現系統(Invitrogen, Carlsbad, CA)。將FPN-GFP編碼序列選殖至pCDNA4/TO載體中，該載體含有可誘導啟動子及Zeocin抗性標記。將所得構築體轉染至表現多西環素(doxycycline)可誘導表現所需之調節蛋白之T-REx-293細胞中。測試Zeocin抗性純系

之FPN-GFP之可誘導表現。細胞生長條件基本上與用於T-REx系統之製造商之使用者手冊中所述一樣。簡言之，使細胞在DMEM、10%透析FBS、20 μ M FAC(檸檬酸鐵銨)加5 μ g/mL盤尼西林(penicillin)-鏈黴素(streptomycin)中生長。以100 μ g/mL Zeocin及5 μ g/mL殺稻瘟菌素(Blasticidin)來維持選擇。將細胞塗於經聚-D-離胺酸塗佈之96孔黑色/透明培養盤上。使用高解析度螢光板讀取器來讀取每個孔之總螢光。

檢定基本上如下運作：在胰蛋白酶消化後，使用FPN-GFP/TREx 293穩定細胞系，以9,000個細胞/孔接種96孔檢定培養盤。每個孔之接種體積為80 μ l。使細胞附著隔夜。次日早晨，將9 μ l之30 ng/mL多西黴素添加至各孔中以誘導FPN-GFP表現。使該誘導發生8小時。誘導後，自培養基抽吸出培養基且用120 μ L/孔PBS小心洗滌各孔。自各孔移除所有液體為重要的，因為任何殘留培養基均將持續誘導FPN-GFP之表現。

以96孔格式設定所要處理以在洗滌後對檢定培養盤進行快速添加。每個孔之最終檢定體積為45 μ L。直接在添加處理後，使用高解析度螢光板讀取器(在通道1中設定在550伏特下)讀取檢定培養盤。該讀數為0小時讀數，且用以正規化每個孔之細胞數目，該細胞數目與每個孔之總FLU有關。人類海帕西啶-25在0.5 μ M下誘導鐵轉運蛋白之最大內化及降解。人類海帕西啶-25之IC₅₀為約8 nM。關於抗-海帕西啶抗體中和檢定，將人類海帕西啶-25濃度保持

在100 nM下且以0.5 μ M至8 nM之2 \times 稀釋處理抗-海帕西啉抗體。將培養盤培育24 hrs，其後再次讀取，且以24小時時每個孔之總螢光單元(FLU)除以0小時時每個孔之總FLU的比率來產生資料。

在該活體外檢定中，用具有如表9中所示之所量測IC₅₀之各種抗-海帕西啉Mab中和人類海帕西啉-25生物活性。

表9.抗-海帕西啉-25人類工程化Mab之活體外中和活性

Mab	IC ₅₀ (nM) \pm 標準誤差(n \geq 4)
3.23	59.1 \pm 1.2
3.12	62.2 \pm 5.9
3.6	54.6 \pm 1.5
3.9	51.1 \pm 1.8
Hu22	163 \pm 12.4

實例4：抗-海帕西啉單株抗體之投藥升高用介白素-6皮下治療之石蟹獼猴中之血清鐵含量

可如下所述來測定抗-海帕西啉抗體對石蟹獼猴中IL-6誘導之血清鐵失調之活性。

簡言之，將1及10 mg/kg之抗-海帕西啉抗體以i.v.快速注射形式投與至雄性石蟹獼猴。在抗體投藥後約1小時，動物接受5 μ g/kg之人類IL-6之單一皮下投藥。在-1小時(抗體給藥之前)、0小時(恰在IL-6給藥之前)及IL-6治療後1、3、6、12、24、48、96、168、336、504及672小時，收集血液樣本。較佳地，各治療組由至少3隻動物組成。血清鐵含量可藉由此項技術中已知之任何方法量測，該方法通常在醫學界內被視為量測血清鐵含量之可接受方法。

表10.石蟹獼猴中IL-6誘導的血清鐵含量降低之抗-海帕

西啞Mab抑制

組	雄性#	測試/對照 物品	給藥 途徑	標靶劑 量水平	標靶劑量濃 度	標靶劑量體積 (mL/kg)
1	3	1X PBS 具有 rHSA 之1X PBS	I.V. S.C.	0 mg/kg 0 µg/kg	0 mg/mL 0 µg/mL	3.3 1
2	3	1X PBS IL-6*	I.V. S.C.	0 mg/kg 5 µg/kg	0 mg/kg 5 µg/mL	3.3 1
3	3	Hu22 IL-6*	I.V. S.C.	1 mg/kg 5 µg/kg	0.3 mg/mL 5 µg/mL	3.3 1
4	3	Hu22 IL-6*	I.V. S.C.	10 mg/kg 5 µg/kg	3 mg/mL 5 µg/mL	3.3 1
5	3	3.23 IL-6*	I.V. S.C.	1 mg/kg 5 µg/kg	0.3 mg/mL 5 µg/mL	3.3 1
6	3	3.23 IL-6*	I.V. S.C.	10 mg/kg 5 µg/kg	3 mg/mL 5 µg/mL	3.3 1

*在由含有 0.1 mg/mL 重組人類血清白蛋白之 1×PBS 組成之媒劑中投與所有 IL-6 劑量。

S.C. 皮下注射；經由 1 個注射位點來給藥。

I.V. 靜脈內；以經由隱靜脈進行之注射來給藥。

與 PBS 對照組相比，人類 IL-6 治療產生血清鐵含量之瞬間降低，從而在 IL-6 治療後 12 小時達到最低點。在人類 IL-6 給藥之前約 1 小時，靜脈內投與 10 mg/kg Hu22 及 3.23 會防止由於 IL-6 治療而導致之鐵含量下降，且分別在 IL-6 治療後 3 至 6 小時產生約 52% 及 108% 之血清鐵增加。在獲得峰含量後，此兩個組中之血清鐵濃度隨後降低且達到與 24 小時之時其他組之含量相似的含量。10 mg/kg 之 Hu22 (p<0.01, 3 及 6 小時) 及 3.23 (p<0.01, 3、6 及 12 小時) 相對於用 PBS 預治療之 IL-6 組均產生血清鐵濃度之統計學顯著增加。相反，1 mg/kg 之 Hu22 或 3.23 與對照組相比均不產生血清鐵

含量之統計學顯著差異。因此，該等結果證實本發明抗體將適用於治療由於成熟海帕西啉生物活性而引起之貧血。

實例5：使用MALDI-TOF來測定抗-海帕西啉抗體之選擇性

生物標記之臨床常規診斷主要係基於免疫學定量技術-例如ELISA。該等方法通常並不適用於小抗原或抗原同功異型物 (Sparbier, K., International Meeting of the Association of Biomolecular Resource Facilities, Salt Lake City, UT, Poster V28-S, (2008); 及 Gutierrez, J.A. 等人, (2005))。

根據製造商之方案，使抗-人類海帕西啉 Mab 31B2 與 CNBr 活化瓊脂糖 6MB 樹脂 (GE healthcare, Piscataway, NJ) 結合。簡言之，用 1 mM HCl 將瓊脂糖樹脂洗滌 3 次且將抗體稀釋於偶合緩衝劑 (100 mM NaHCO₃, 0.5 M NaCl (pH 8.3)) 中。將約 1.7 mg 抗體用於在 4°C 下與每 mg 樹脂結合隔夜。藉由 0.1 M 乙酸鹽緩衝劑 (pH 4) 洗去過量抗體。在 4°C 下，用 0.8 ml 此瓊脂糖-31B2 樹脂培育約 100 ml 人類血清樣本。在培育隔夜後，將樹脂/血清混合物填充於管柱中且用 10-20 管柱體積之 10 mM 磷酸鈉、0.5 M NaCl (pH 7.4) 洗滌。用 5-10 管柱體積之不含 NaCl 之 10 mM 磷酸鈉 (pH 7.4) 洗滌管柱。最終，用 0.2% TFA 溶離管柱。在 Voyager-DE STR 器具 (Applied Biosystems, Foster City, CA) 上，以線性模式分析所溶離之溶離份之分子量。

對小於人類海帕西啉-25 之分子量而言，使用肽基質產生質譜。識別對應於人類海帕西啉-25 (2790 道爾頓) 之主

峰。亦可偵測關於海帕西啉之各種截短形式(亦即海帕西啉-24(2674道爾頓)、海帕西啉-22(2436道爾頓)及海帕西啉-20(2192道爾頓))之次主峰。

對大於人類海帕西啉-25之分子量而言，使用蛋白質基質產生質譜。仍識別對應於人類海帕西啉-25(25 aa，2790道爾頓)之主峰，但不可偵測對應於前原海帕西啉(prepro-hepcidin)(84 aa，9400道爾頓)或原海帕西啉(60 aa，6929道爾頓)之峰。

因此，與已知存在於人類血清中之前驅物及/或其N末端截短形式相比，使用31B2 Mab及其人類工程化型式之免疫檢定對人類海帕西啉-25(人類血清中海帕西啉之活性、生理學最相關形式)具有選擇性。

實例6：對編碼抗-海帕西啉-25抗體之mRNA在CHO細胞中表現後之隱藏剪接的校正

可使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉型體，分離能夠表現本發明抗體之宿主細胞系，培養宿主細胞且自培養基回收所表現之抗體。驚人地，在使用重組麩胺醯胺合成酶(GS)表現系統(Lonza Biologics, Inc., Slough, UK)，藉由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞懸浮培養物產生Mab 3.12及3.23後，觀察到極高之抗體-蛋白質凝集程度(分別為約15%及約30%，如藉由尺寸排阻層析所量測)。然而，當兩個Mab在人類起源HEK-293細胞中瞬間表現時，未觀察到高凝集程度。對來自兩個CHO細胞系之每一者之mRNA之檢驗顯示具有意外尺寸之轉錄物

的存在，其暗示編碼 Mab 3.12及3.23之抗體蛋白質之核苷酸序列對隱藏剪接事件敏感。另外，對所凝集之蛋白質樣本之檢驗顯示輕鏈蛋白質中存在截短。由自表現 Mab 3.12及3.23之 CHO細胞分離之 mRNA製備的 cDNA之定序確認輕鏈基因中存在隱藏內含子。剪接供體含於編碼 LC CDR1之胺基酸殘基 R/VS (SEQ ID NO: 43之胺基酸 5-7且 "/"表示同框剪接接面)之密碼子中。此外，在編碼 FRL2 (SEQ ID NO: 40)之胺基酸殘基 LI之密碼子處發現可能的分支點，其中分別在編碼 Mab 3.12及3.23之 LCDR2中之胺基酸殘基 STL及 SPL的密碼子中存在可能的聚嘧啶伸展。且最終，在編碼 Mab 3.12及3.23之 LCDR3中之胺基酸殘基 C/Q/Q (SEQ ID NO: 61之胺基酸 1-3； "/"表示可能的剪接接面)的密碼子處識別受體位點。

隨後，對編碼 Mab 3.12及3.23 (分別為 SEQ ID NOs: 153及155)之輕鏈之初始 DNA序列進行修飾以消除將剪接供體、分支點、受體及聚嘧啶區 (poly-pyrimidine tract) 賦予隱藏內含子之序列。更具體言之，供體位點自 CGC GTA AGT 改變為 AGA GTC TCC (SEQ ID NO: 45)。分支點自 CTG ATC 改變為 CTC ATC (SEQ ID NO: 162)；聚嘧啶區分別在 3.12及3.23中自 TCC ACC CTG 改變為 AGC ACA CTG (SEQ ID NO: 77)及自 TCC CCC CTG 改變為 AGC CCA CTG (SEQ ID NO: 78)；且受體自 TGT CAG CAG TGG 改變為 TGC CAA CAA TGG (SEQ ID NO: 100)。

因此，藉由含有分別如 SEQ ID NOs: 12及13中所示之經

修飾DNA序列的重組表現載體來實現Mab 3.12及3.23之輕鏈之後續表現。對3.12及3.23 Mab而言，在經修飾核酸序列在CHO細胞中表現後所產生之凝集抗體的量經測定為1%或1%以下。

同樣預期對編碼本發明之各種其他抗體之輕鏈的DNA序列之修飾具有重大益處，因為剪接供體、聚嘧啶區及剪接受體均來自編碼對抗體賦予特異性的LCDR之密碼子。分支點在FRL2中，且LLIY序列在輕鏈構架中高度保守。此外，編碼核苷酸序列跨越所識別之剪接受體區域的QQ基元保留於本發明之多個抗-海帕西啶mAb之LCDR3內。通常，多個輕鏈生殖系序列含有該等Q密碼子(CAG)之一或兩者，其可用作潛在隱藏內含子之受體。

【圖式簡單說明】

圖1描述自人類血清分離之人類海帕西啶之多個形式的MALDI-TOF質譜。信號1具有與完整人類海帕西啶-25之預期質量一致之質量。信號2、3及4具有與人類成熟海帕西啶之N末端截短形式(海帕西啶-24、海帕西啶-22及海帕西啶-20)一致之質量。如上文實例5中所述，在MALDI-TOF質譜儀上，利用陽離子線性模式方法，用 α -氘基-4-羥基肉桂酸(肽基質)作為樣本基質來產生質譜。

圖2描述使用3,5-二甲基-4羥基肉桂酸(芥子酸基質)作為樣本基質之與圖1中相同的樣本之MALDI-TOF質譜。信號1表示完整人類海帕西啶-25。未觀察到原海帕西啶之信號。如上文實例5中所述，在質譜儀上，利用陽離子線性

模式方法來產生質譜。

圖 3A 展示具有分散 CDR 之完全人類輕鏈構架 O2 之胺基酸序列。四個構架區係標記為 FRL1、2、3 及 4 (分別為 SEQ ID NOs: 39、40、96 及 97)。

圖 3B 展示具有分散 CDR 之人類重鏈構架 VH1-69 之胺基酸序列。四個構架區係標記為 FRH1-4 (分別為 SEQ ID NOs: 35-38)。

圖 4A 展示具有分散 CDR 之人類輕鏈構架 O18 之胺基酸序列。四個構架區係標記為 FRL1、2、3 及 4 (分別為 SEQ ID NOs: 154、40、156 及 97)。

圖 4B 展示具有分散 CDR 之人類重鏈構架 VH1-18 之胺基酸序列。四個構架區係標記為 FRH1、2、3 及 4 (分別為 SEQ ID NOs: 157、36、158 及 38)。

圖 5A 展示具有分散 CDR 之人類輕鏈構架 L12 之胺基酸序列。四個構架區係標記為 FRL1、2、3 及 4 (分別為 SEQ ID NOs: 159、40、160 及 97)。

圖 5B 展示具有分散 CDR 之人類重鏈構架 VH1-46 之胺基酸序列。四個構架區係標記為 FRH1、2、3 及 4 (分別為 SEQ ID NOs: 157、36、161 及 38)。

序列表

<110> 美國禮來大藥廠

<120> 抗-海帕西啉(HEPCIDIN)抗體及其用途

<130> X-17737

<140> 097141237

<141> 2008-10-27

<150> 60/984910

<151> 2007-11-02

<160> 162

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
 1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
 20 25

<210> 2

<211> 1329

<212> DNA

<213> 合成

<400> 2

cagggtcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcttgcaagg catctggcta caccttctcg atttatccaa taagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaaat ttccatcctt acctgggtgt cactaactac 180
 ctgaaaaagt tcaagggcag agtcaccatt accgaggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acgcccgtgt attactgtgc gcgchgggg 300
 actgggtcct ttgactactg gggccaagga accacggta cegtcctc agcctccacc 360
 aagggcccat cggctctccc gclagcggcc tgcctcagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gccctggtaa ggactacttc ccggaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacaglcctc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacglagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gaggltgagtc caaatatggt 660
 cccccatgcc caccctgccc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgate tcccggacce ctgaggtaac gtgcgtggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccggagtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gacagltca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtaaca gtgcaaggtc 960
 tccaaacaag gccctcccgtc ctccatcagag aanaacatct ccaaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gccctggtaa aggtttctac ccagcagaca tcgccgtgga gtgggaaagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc accctcccg tctggactc cgacggctcc 1200

ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg lgalgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggt 1329

<210> 3
 <211> 1329
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 3
 caggtagcagc tggtagcagc tggggctgag glgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tctgcaagg catctggcta caccttact attatccaa taagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggctlgagt gatgggaaat ttcatcctt accctgggtg cactaacctac 180
 aatgaaaagt tcaagggcag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgggggg 300
 actgggtcct ttagctactg gggccaagga accacggta ccgtctctc agcctccacc 360
 aagggcccat cggctctccc gctagcggcc tgcctcagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gccctggtaa ggactactc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggccgccctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtggtagc cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag tgggacaaga gagttagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccctgcc agcactgag ttcttggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 ccccaaaaac ccaaggacac tctcatgac tcccggacc ctgaggtcac gtgcgtgggtg 780
 tgggacgtga gccaggaaga ccccaggctc cagttcaact ggtacgttga tggcgtggag 840
 tggcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gacgagttca acagcacgta ccgtgtgttc 900
 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtaca gtgcaaggct 960
 tccaacaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatc ccaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgcccaca tcccaggagg agatgacca gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctggtaaa aggtctctac ccagcggaca tcgccgtgga gtgggaaagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tctgtgactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg lgalgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggt 1329

<210> 4
 <211> 1329
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 4
 caggtagcagc tggtagcagc tggggctgag glgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tctgcaagg catctggcta caccttctg attatccaa taagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggctlgagt gatgggaaat ttcatcctt accctgggtg cactaacctac 180
 ctggaaaagt tcaagggcag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgggggg 300
 actgggtcct ttgactactg gggccaagga accacggta ccgtctctc agcctccacc 360
 aagggcccat cggctctccc gctagcgccc tgctccagga gcacctccga ggcacagcc 420
 gccctgggct gcctgggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gaggtagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccctgccc agcacctgag ttctggggg gaccatcagl ctctctgttc 720
 cccccaaac ccaaggacac tctcatgac tcccgacc ctaggttcac gtgcgtgggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccagggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag ggcaggtca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaacggca aggaglacaa gtgcaaggtc 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccc tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctgggtaa aggtctctc cccagcgcga tcgccgtgga gtgggaaagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcccccgt tgcctggact cgcaggtctc 1200
 ttctctct acagcaggtt aaccgtggac aagagcaggt ggcagggagg gaatgtcttc 1260
 tcatgtccg tgaatcaltg ggtctctgac aaccactaca cacagaagag cctctcctg 1320
 tctctgggt 1329

<210> 5
 <211> 1329
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 5
 caggctcagc tgggtcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcttcaagg cactcggcta cacttctctg attatccaa taagctgggt gcgacaggec 120
 cctggacaag ggcttgatg gatgggaaat ttctatctt acctgggtgt cactaactac 180
 gtggaaaagt tcaaggcag agtcaccat accgcggaca aatccagag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgggggg 300
 actgggtcct ttgactactg gggccaagga accacggta ccgtctctc agcctccacc 360
 aagggcccat cggctctccc gctagcgccc tgctccagga gcacctccga ggcacagcc 420
 gccctgggct gcctgggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggaactctac 540
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gaggtagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccctgccc agcacctgag ttctggggg gaccatcagl ctctctgttc 720
 cccccaaac ccaaggacac tctcatgac tcccgacc ctaggttcac gtgcgtgggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccagggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag ggcaggtca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaacggca aggaglaca glgcaaggtc 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agccigacct gcctggltca aggcctctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggaaage 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc argcctcccg tgcctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcagggt ggcaggaggg gaatgtctc 1260
 tcatgctccg tgatgatga ggctctgca caccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggt 1329

<210> 6
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 6

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 7
<211> 443
<212> PRT
<213> 合成

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 8
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 9

<211> 443
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Val Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

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

<210> 10
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 10
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaactgca gtgcccagtc acgcgtaagt tccacttacl tgttclggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ccctaagct cctgatctat aggacatccc ccttggcttc tggagtcca 180
 tcaaggtica gtggcagtgg atctgggaca gaittcactc tcaccatcag cagtctgcaa 240
 cctgaagatt ttgcaactta ctattgtcag cagtggagtg gttaccatt cacgttcggc 300
 ggaggacca aggtggagat caaacggact gtggctgca cctctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgct gaataactc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggalaacg cctccaatc ggtaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgc 645

<210> 11
 <211> 645
 <212> DNA

<213> 合成

<400> 11

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gtgccagctc acgcgtaagt tccacttact tgttctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaaag ccctaagct cctgatctat aggacatcca ccctggcttc tggagtccca 180
 tcaaggttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 240
 cctgaagatt ttgcaactta ctattgtcag cagtggagtg gtaccatt cacgttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaacggact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgc 645

<210> 12

<211> 645

<212> DNA

<213> 合成

<400> 12

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gtgccagctc aagagtctcc tccacttact tgttctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaaag ccctaagct cctcatctat aggacaagca cactgacctc tggagtccca 180
 tcaaggttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 240
 cctgaagatt ttgcaactta ctattgcaa caatggagtg gtaccatt cgtgttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaacggact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgc 645

<210> 13

<211> 645

<212> DNA

<213> 合成

<400> 13

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gtgccagctc aagagtctcc tccacttact tgttctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaaag ccctaagct cctcatctat aggacaagcc cactggcttc tggagtccca 180
 tcaaggttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 240
 cctgaagatt ttgcaactta ctattgcaa caatggagtg gtaccatt cgtgttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaacggact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gaggataacg cctccaatc gggtactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcaagt cacccatcag 600
 ggccctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgc 645

<210> 14
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Glu Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15
 <211> 215
 <212> PRT

<213> 合成

<400> 15

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 16

<211> 215

<212> PRT

<213> 合成

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 17
<211> 215
<212> PRT
<213> 合成

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 18
<211> 25
<212> PRT
<213> 母牛

<400> 18

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys Arg Lys
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Met Cys Cys Arg Thr
20 25

<210> 19
<211> 25
<212> PRT
<213> 猪

<400> 19

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys Arg Lys
1 5 10 15

Ala Ile Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
20 25

<210> 20
<211> 25
<212> PRT
<213> 猴

<400> 20

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Arg Thr
 20 25

<210> 21
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 犬

<400> 21

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys Lys Thr
 1 5 10 15

Pro Lys Cys Gly Leu Cys Cys Lys Thr
 20 25

<210> 22
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 小鼠

<400> 22

Asp Thr Asn Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Lys Cys Cys Asn Asn
 1 5 10 15

Ser Gln Cys Gly Ile Cys Cys Lys Thr
 20 25

<210> 23
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 大鼠

<400> 23

Asp Thr Asn Phe Pro Ile Cys Leu Phe Cys Cys Lys Cys Cys Lys Asn
 1 5 10 15

Ser Ser Cys Gly Leu Cys Cys Ile Thr
 20 25

<210> 24
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 24

Asp Thr Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Cys Cys Gly Cys Cys
 1 5 10 15

Thr

<210> 25
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 25

Met Thr Arg Ala Gly Asp His Asn Arg Gln Arg Gly Cys Cys Gly Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Asp Tyr Leu Thr Ser Ala Lys Phe Leu Leu Tyr Leu Gly His
 20 25 30

Ser Leu Ser Thr Trp Gly Asp Arg Met Trp His Phe Ala Val Ser Val
 35 40 45

Phe Leu Val Glu Leu Tyr Gly Asn Ser Leu Leu Leu Thr Ala Val Tyr
 50 55 60

Gly Leu Val Val Ala Gly Ser Val Leu Val Leu Gly Ala Ile Ile Gly
 65 70 75 80

Asp Trp Val Asp Lys Asn Ala Arg Leu Lys Val Ala Gln Thr Ser Leu
 85 90 95

Val Val Gln Asn Val Ser Val Ile Leu Cys Gly Ile Ile Leu Met Met
 100 105 110

Val Phe Leu His Lys His Glu Leu Leu Thr Met Tyr His Gly Trp Val
 115 120 125

Leu Thr Ser Cys Tyr Ile Leu Ile Ile Thr Ile Ala Asn Ile Ala Asn
 130 135 140

Leu Ala Ser Thr Ala Thr Ala Ile Thr Ile Gln Arg Asp Trp Ile Val
 145 150 155 160

Val Val Ala Gly Glu Asp Arg Ser Lys Leu Ala Asn Met Asn Ala Thr
 165 170 175

Ile Arg Arg Ile Asp Gln Leu Thr Asn Ile Leu Ala Pro Met Ala Val
 180 185 190

Gly Gln Ile Met Thr Phe Gly Ser Pro Val Ile Gly Cys Gly Phe Ile
 195 200 205

Ser Gly Trp Asn Leu Val Ser Met Cys Val Glu Tyr Val Leu Leu Trp
 210 215 220

Lys Val Tyr Gln Lys Thr Pro Ala Leu Ala Val Lys Ala Gly Leu Lys
 225 230 235 240

Glu Glu Glu Thr Glu Leu Lys Gln Leu Asn Leu His Lys Asp Thr Glu
 245 250 255

Pro Lys Pro Leu Glu Gly Thr His Leu Met Gly Val Lys Asp Ser Asn
 260 265 270

Ile His Glu Leu Glu His Glu Gln Glu Pro Thr Cys Ala Ser Gln Met
 275 280 285

Ala Glu Pro Phe Arg Thr Phe Arg Asp Gly Trp Val Ser Tyr Tyr Asn
 290 295 300

Gln Pro Val Phe Leu Ala Gly Met Gly Leu Ala Phe Leu Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 合成

<400> 27

Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Pro Ile Glu
1 5 10

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 合成

<400> 28

Asn Phe His Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 合成

<400> 29

Gly Tyr Thr Phe Tyr Ile Tyr Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 合成

<400> 30

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 合成

<400> 31

Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 合成

<400> 32

Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 33
<211> 17

<212> PRT
<213> 合成

<400> 33

Asn Phe His Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 34
<211> 61
<212> PRT
<213> 人類

<400> 34

Gly Ser Val Phe Pro Gln Gln Thr Gly Gln Leu Ala Glu Leu Gln Pro
1 5 10 15

Gln Asp Arg Ala Gly Ala Arg Ala Ser Trp Met Pro Met Phe Gln Arg
 20 25 30

Arg Arg Arg Arg Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly
 35 40 45

Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
 50 55 60

<210> 35
<211> 25
<212> PRT
<213> 人類

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類

<400> 36

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 37
<211> 32
<212> PRT
<213> 人類

<400> 37

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 38
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 38

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 39
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 39

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
 20

<210> 40
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 40

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 41
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 41

Ser Ala Glu Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
 1 5 10

<210> 42
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 合成

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 在位置3處之Xaa = Glu 或 Ser

<400> 42

Ser Ala Xaa Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
 1 5 10

<210> 43
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 43

Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe

1 5 10

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> 合成

<400> 44

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 9
<212> DNA
<213> 合成

<400> 45
agagtctcc

9

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 合成

<400> 46

Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成

<400> 47

Ser Leu Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
1 5 10

<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成

<400> 48

Ser Ile Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
1 5 10

<210> 49
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成

<400> 49

Ser Trp Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
1 5 10

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成

<400> 50

Ser Ala Gly Ser Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
1 5 10

<210> 51
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成

<400> 51

Ser Ala Ser Ser Arg Val Val Ser Thr Tyr Leu Phe
1 5 10

<210> 52
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 在位置2處之Xaa = Ala, Leu, 或 Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa = Ser 或 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在位置5處之Xaa = Arg 或 Ser

<400> 52

Ser Xaa Xaa Ser Xaa Val Ser Ser Thr Tyr Leu Phe
1 5 10

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 合成

<400> 53

Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 合成

<400> 54

Arg Thr Ser Ala Leu Ala Ser
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 合成

<400> 55

Arg Thr Ser Trp Leu Ala Ser

1 5

<210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 56

Arg Thr Ser Thr Gly Ala Ser
 1 5

<210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 57

Arg Thr Ser Thr Leu Thr Ser
 1 5

<210> 58
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 58

Arg Thr Ser Thr Leu Val Ser
 1 5

<210> 59
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 59

Arg Thr Ser Thr Leu Leu Ser
 1 5

<210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 合成

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> 在位置4處之Xaa = Thr, Pro. 或 Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> 在位置5處之Xaa = Leu 或 Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> 在位置6處之Xaa = Ala, Thr, 或 Val

<400> 60

Arg Thr Ser Xaa Xaa Xaa Ser
 1 5

<210> 61

第 097141237 號專利申請案
中文序列表替換頁(99年12月)

99年12月31日 修正頁
註

<211> 9
<212> PRT
<213> 合成

<400> 61

Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Phe Val
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 在位置9處之Xaa = Thr 或 Val

<400> 62

Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Phe Xaa
1 5

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 合成

<400> 63

Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> 合成

<400> 64

Gly Tyr Thr Phe Trp Ile Tyr Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在位置5處之Xaa = Thr, Trp, Tyr, 或 Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 在位置10處之Xaa = Ser 或 Glu

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Xaa Ile Tyr Pro Ile Xaa
1 5 10

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> 合成

<400> 66

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 67
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 67

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 68
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 68

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 69
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 69

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Met Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 70
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 70

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Ala Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 71
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> 在位置8處之Xaa = Asp, Thr, Leu, 或 Val

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> 在位置9處之Xaa = Thr 或 Ala

<400> 71

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Xaa Xaa Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 72

Gly Gly Phe Gly Ser Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 73

Gly Gly Thr Gly Ala Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 74
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 74

Gly Gly Thr Gly Ser Phe Pro Tyr
 1 5

<210> 75
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 合成

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 在位置3處之Xaa = Thr 或 Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> 在位置5處之Xaa = Ser 或 Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> 在位置7處之Xaa = Asp 或 Pro

<400> 75

Gly Gly Xaa Gly Xaa Phe Xaa Tyr
1 5

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 在位置4處之Xaa = Pro 或 Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 在位置6處之Xaa = Ala, Thre, 或 Leu

<400> 76

Arg Thr Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> DNA
<213> 合成

<400> 77
agcacactg

9

<210> 78
<211> 9
<212> DNA
<213> 合成

<400> 78
agcccactg

9

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa = Thr 或 Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在位置5處之Xaa = Leu 或 Thr

<400> 79

Gly Tyr Xaa Phe Xaa Ile Tyr Pro Ile
1 5

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> 合成

<400> 80

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Lys Tyr Val Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 81
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 81

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Val Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 82
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 82

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Lys Tyr Leu Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 83
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 83

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Lys Tyr Val Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 84
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 84

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 85
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 85

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Val Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 86
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 86

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 87
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 合成

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> 在位置8處之Xaa = Val 或 Asp

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 在位置10處之Xaa = Asn, Lys, 或 Arg

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> 在位置12處之Xaa = Val, Leu, 或 Asn

<400> 87

Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 88
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 88

Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 89
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 89

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> 90
<211> 329
<212> PRT
<213> 人類

<400> 90

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 91
<211> 329
<212> PRT
<213> 人類

<400> 91

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 92
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 92

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 93

<211> 326
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 93

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325
 <210> 94
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> 合成
 <400> 94
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 95
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 95

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg
 20 25 30

Gly Ser Ala Val Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr
 35 40 45

Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Ile Glu Gly Arg
50 55 60

Gly Ile Leu Asp Asp Asp Asp Lys Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile
65 70 75 80

Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys
 85 90 95

Thr

<210> 96
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 96

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 97
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 97

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 98
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 小鼠

<400> 98

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Glu Trp Met Lys Gln Asn His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 99
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 小鼠

<400> 99

Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 100
<211> 12
<212> DNA
<213> 合成

<400> 100
tgccaacaat gg

12

<210> 101
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 101

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 合成

<400> 102

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ile Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 103
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 103

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Trp Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 104
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 107

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Ala Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 108
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 108

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Trp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 109
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 109

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Gly Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 110
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 111
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 111

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 112
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 113
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 113

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 114
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 115
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 115

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 116
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 116

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 117
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 117

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 118

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 119
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 119

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 122

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 123
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 123

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 124
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 124

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 125
<211> 108
<212> PRT
<213> 合成

<400> 125

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 126
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Glu Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 127
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 127

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 128
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 129

<211> 117

<212> PRT

<213> 合成

<400> 129

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 130

<211> 117

<212> PRT
<213> 合成

<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Trp Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 131
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 131

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 133
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 133

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 134
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Met Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 135
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Ala Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 136		
<211> 117		
<212> PRT		
<213> 合成		
<400> 136		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr		
	20	25 30
Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40 45
Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe		
	50	55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90 95
Ala Arg Gly Gly Phe Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
	100	105 110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 137		
<211> 117		
<212> PRT		
<213> 合成		
<400> 137		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr		
	20	25 30
Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40 45
Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe		
	50	55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 138
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 139
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 139

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Ile Tyr
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Lys Tyr Val Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Val Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 142

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Lys Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 143

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Lys Tyr Val Glu Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 144
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成
 <400> 144
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
 20 25 30
 Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Lys Tyr Leu Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 145
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成
 <400> 145
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
 20 25 30
 Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 147

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Val Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 148

<211> 117

<212> PRT

<213> 合成

<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149

<211> 117

<212> PRT

<213> 合成

<400> 149

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Asp Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 150
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 150

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Ile Tyr
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Leu Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 117
<212> PRT
<213> 合成

<400> 151

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

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

<210> 152
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 合成

<400> 152

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

<210> 153
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 153
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gtgccagctc acgcgtaagt tccacttact tgttctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaag ccctaagct cctgatctat aggacatcca ccctgacctc tggagtccca 180
 tcaaggttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 240
 cctgaagatt ttgcaactta ctattgtcag cagtggagtg gttaccatt cgtgttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaacggact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcctgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgc 645

<210> 154
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 154

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
 20

<210> 155
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 155
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gtgccagctc acgcgtaagt tccacttact tgttctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaag ccctaagct cctgatctat aggacatccc ccctggcctc tggagtccca 180
 tcaaggttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 240
 cctgaagatt ttgcaactta ctattgtcag cagtggagtg gttaccatt cgtgttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaacggact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcctgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgc 645

<210> 156
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 156

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 157
<211> 25
<212> PRT
<213> 人類

<400> 157

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 158
<211> 32
<212> PRT
<213> 人類

<400> 158

Arg Val Thr Met Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 159
<211> 23
<212> PRT
<213> 人類

<400> 159

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 160
<211> 32
<212> PRT
<213> 人類

<400> 160

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 161
<211> 32
<212> PRT
<213> 人類

<400> 161

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 162
<211> 6
<212> DNA
<213> 合成

<400> 162
ctcatc

6

十、申請專利範圍：

102年2月2日修正本 P.1-3

1. 一種抗體，其以約 800 pM 或 800 pM 以下之 K_D 選擇性結合人類海帕西啉(hepcidin)-25，如在 25°C 之表面電漿共振 (SPR) 所測定，且包含六個選自由以下組成之群之 CDRs：

(i) 分別具有如 SEQ ID NOs: 52、60、62、65、71 及 75 中所示之胺基酸序列的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；

(ii) 分別具有如 SEQ ID NOs: 42、76、62、79、87 及 46 中所示之胺基酸序列的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；

(iii) 分別具有如 SEQ ID NOs: 41、53、31、63、84 及 46 中所示之胺基酸序列的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；

(iv) 分別具有如 SEQ ID NOs: 43、30、31、32、44 及 46 中所示之胺基酸序列的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；

(v) 分別具有如 SEQ ID NOs: 43、53、61、63、85 及 46 中所示之胺基酸序列的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；及

(vi) 分別具有如 SEQ ID NOs: 43、57、61、63、84 及 46 中所示之胺基酸序列的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。

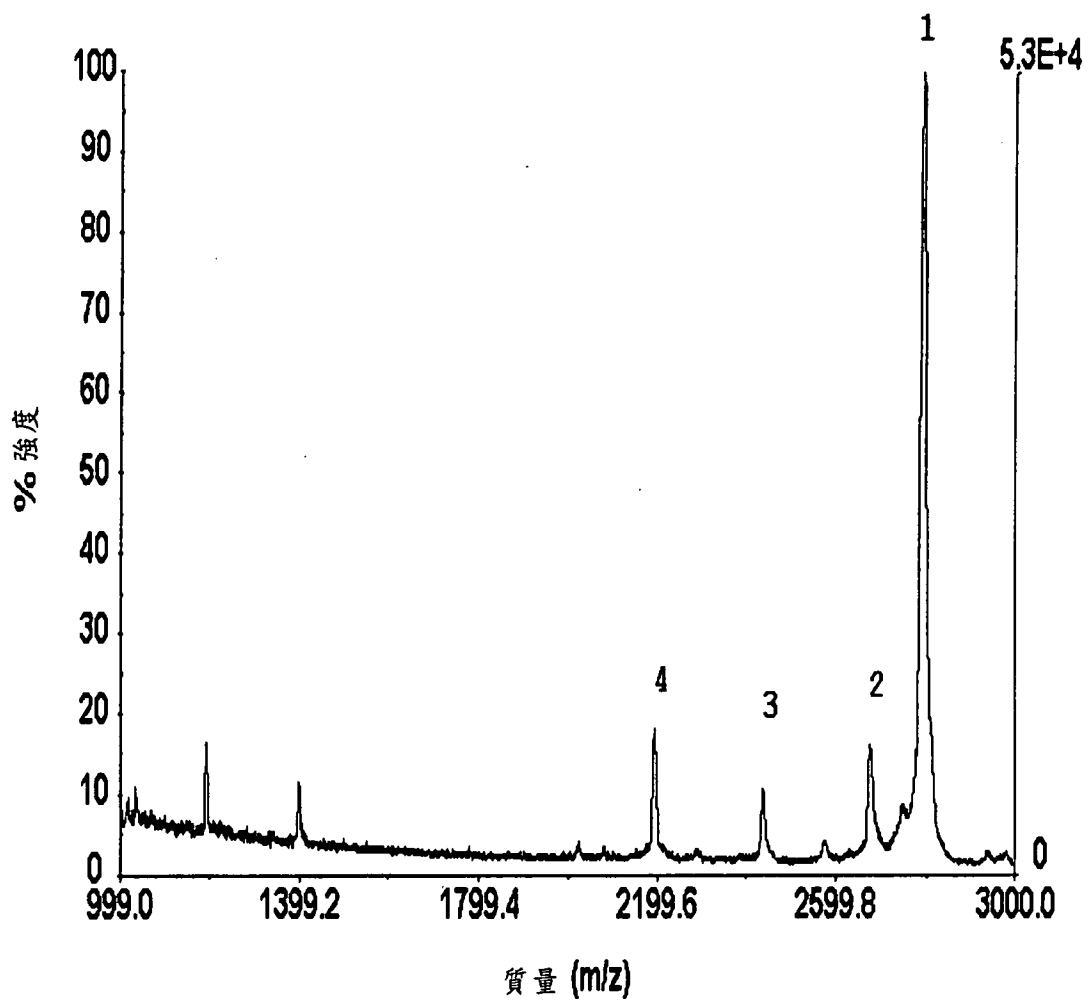
2. 如請求項 1 之抗體，其包含兩個重鏈多肽及兩個輕鏈多

- 肽，且其中該等重鏈多肽各具有如SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列，且該等輕鏈多肽各具有如SEQ ID NO: 16中所示之胺基酸序列。
3. 如請求項1之抗體，其包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區之胺基酸序列包含SEQ ID NO:150所示之胺基酸序列，且該輕鏈可變區之胺基酸序列包含SEQ ID NO:124所示之胺基酸序列。
 4. 如請求項1之抗體，其包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區之胺基酸序列包含SEQ ID NO:151所示之胺基酸序列，且該輕鏈可變區之胺基酸序列包含SEQ ID NO:125所示之胺基酸序列。
 5. 一種聚核苷酸，其包含編碼如請求項1之抗體之核苷酸序列。
 6. 如請求項5之聚核苷酸，其包含如SEQ ID NO: 12或13中所示之核苷酸序列。
 7. 一種重組表現載體，其包含如請求項5之聚核苷酸。
 8. 一種宿主細胞，其已經如請求項7之載體轉型。
 9. 如請求項1之抗體，其用於療法。
 10. 如請求項1之抗體，其用於製備藥劑。
 11. 一種如請求項1之抗體之用途，其用於製備用以治療及/或預防個體貧血的藥劑。
 12. 如請求項1之抗體，其用於增加個體血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素或血球比容。
 13. 一種如請求項1之抗體之用途，其用於製備用以增加個

體血清鐵含量、網狀血球計數、紅血球計數、血紅素或血球比容的藥劑。

14. 一種產生抗-海帕西啶選擇性抗體之方法，其包含以下步驟：(i)如請求項8之宿主細胞在適於該抗體表現之條件下培養；及(ii)回收表現之抗體。
15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之抗體及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
16. 一種免疫檢定，其包含：a)獲得欲檢定人類成熟海帕西啶之樣本；b)使該樣本與如請求項1之抗體在適於抗體結合且所存在之任何人類成熟海帕西啶與該抗體形成複合物之條件下接觸；及c)藉由免疫偵測方法偵測該複合物之存在或不存在；及/或測定該複合物在該樣本中之量。

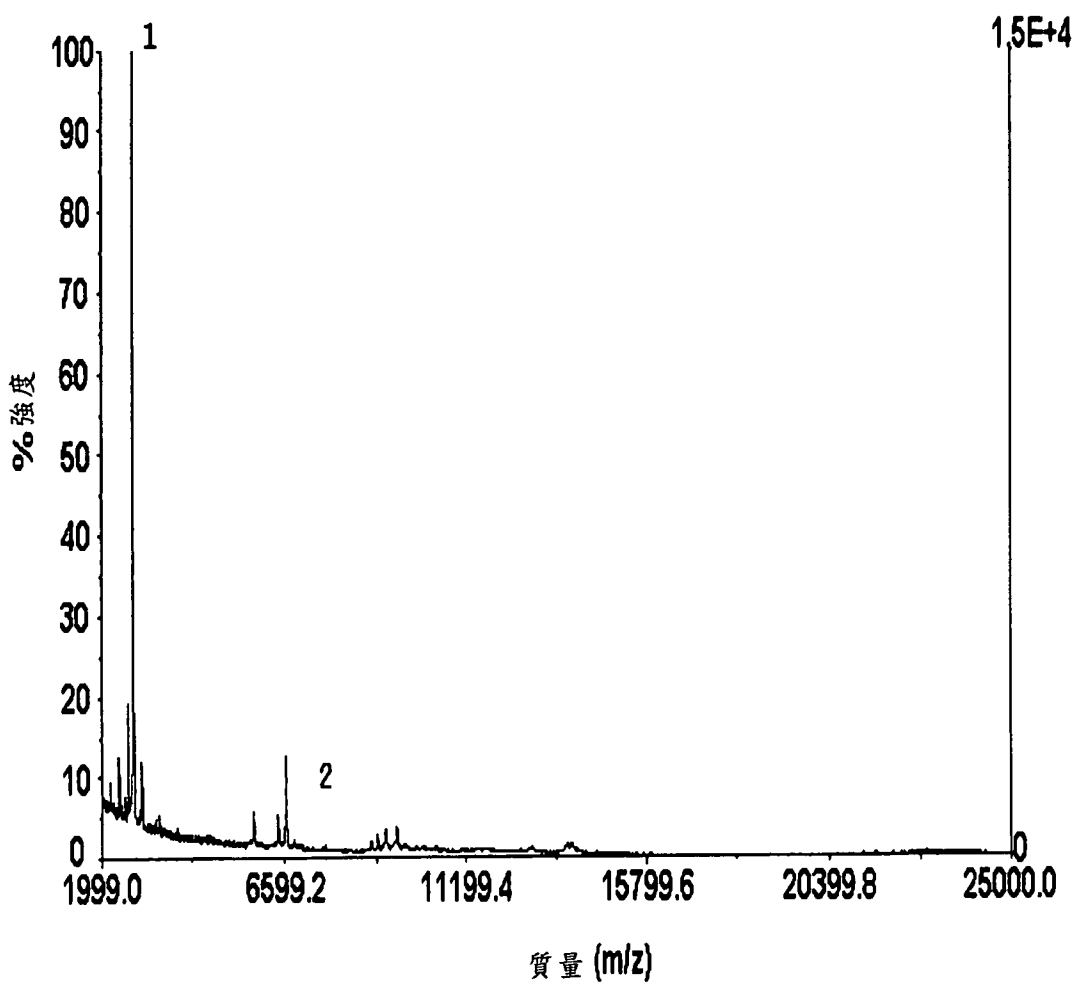
十一、圖式：



峰：

1. 海帕西啉 -25: MW 2790
2. 海帕西啉 -24: MW 2674
3. 海帕西啉 -22: MW 2436
4. 海帕西啉 -20: MW 2192

圖 1



- 峰：
- 1. 海帕西啉 -25 (25aa): MW 2790
 - 2. 原海帕西啉 (60aa): MW 6929

圖 2

