



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I610939 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 11 日

(21) 申請案號：103107156 (22) 申請日：中華民國 97 (2008) 年 02 月 18 日

(51) Int. Cl. : C07K14/705 (2006.01) C07K14/725 (2006.01)  
A61K39/395 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2007/02/21 美國 60/902,949

(71) 申請人：腫瘤療法 科學股份有限公司 (日本) ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. (JP)  
日本

(72) 發明人：角田卓也 TSUNODA, TAKUYA (JP) ; 大沢龍司 OHSAWA, RYUJI (JP)

(74) 代理人：洪澄文

(56) 參考文獻：  
TW 200502247 WO 2006/090810A2  
Hiroyuki Komori et al., "Identification of HLA-A2- or HLA-A24-Restricted CTL Epitopes Possibly Useful for Glypican-3-Specific Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma", Clinical Cancer Research, vol.12, no.9, p.2689-2697, 2006/05/01

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：9 共 310 頁

## (54) 名稱

表現腫瘤相關抗原之癌症的胜肽疫苗

PEPTIDE VACCINES FOR CANCERS EXPRESSING TUMOR-ASSOCIATED ANTIGENS

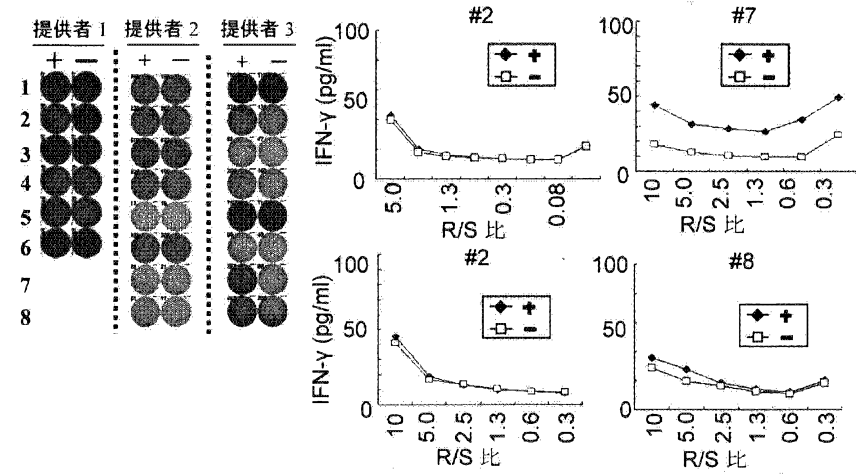
## (57) 摘要

本發明提供胜肽，具以下 SEQ ID NO 之胺基酸序列：SEQ ID NO：19、22、30、34344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288，及具上述胺基酸序列之胜肽，其中一、二或數個(例如，最多五個)胺基酸經取代、刪除或加成，惟該等胜肽具細胞毒性 T 細胞誘導能力。本發明尚提供藥物，用於治療或預防與過度表現 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病，例如癌症，包含一種以上此等胜肽作為有效成分。本發明之胜肽更作為疫苗為有用。

The present invention provides peptides having an amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 or 288, as well as peptides having the above-mentioned amino acid sequences in which 1, 2, or several (e.g., up to 5) amino acids are substituted, deleted, or added, provided the peptides possess cytotoxic T cell inducibility. The present invention also provides drugs for treating or preventing a disease associated with over-expression of the CDH3, EPA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK and/or URLC10, e.g. cancers containing as an active ingredient one or more of these peptides. The peptides of the present invention find further utility as vaccines.

指定代表圖：

**a** CDH3-A24-10-248

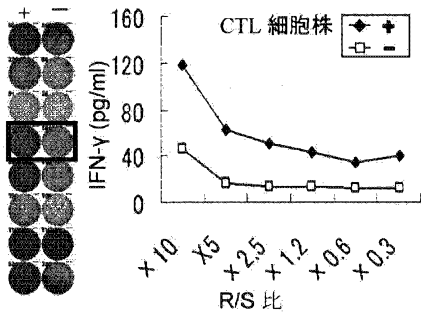


符號簡單說明：

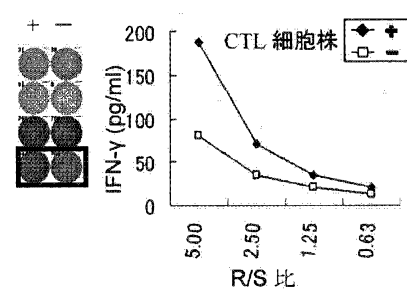
+ . . . 經胜肽脈衝之標靶

- . . . 無胜肽脈衝之標靶

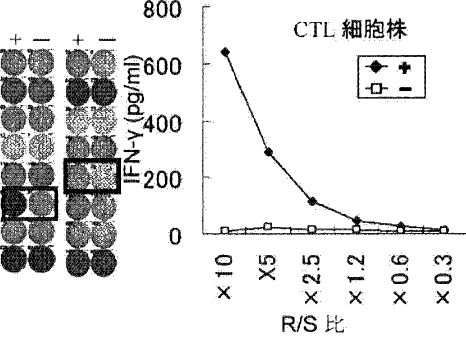
**b** CDH3-A24-10-332



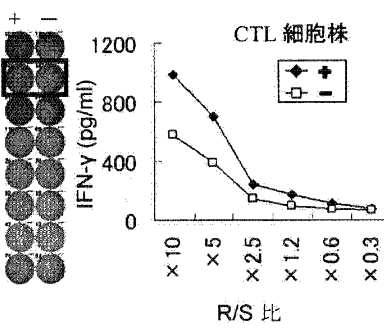
**c** CDH3-A24-10-470



**d** CDH3-A24-9-513



**e** CDH3-A24-9-406



第1圖

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

表現腫瘤相關抗原之癌症的胜肽疫苗/PEPTIDE VACCINES  
FOR CANCERS EXPRESSING TUMOR-ASSOCIATED  
ANTIGENS

## [優先權]

本申請案依據提申於 2007 年 2 月 21 之美國臨時申請案號碼 60/902,949 主張優惠，其完整揭露納入於此作為參照。

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於生物科學之領域，更具體而言係關於癌症治療之領域。尤其，本發明係關於一種新穎的免疫原性胜肽，其作為癌症疫苗極為有效，並關於一種用於治療及預防腫瘤之藥物，包含此種胜肽。

## 【先前技術】

【0002】 已有人證明 CD8<sup>+</sup>細胞毒性 T 淋巴球(CTL)認識呈現在 MHC 第 I 類分子上之腫瘤相關抗原(TAA)所衍生的抗原決定基胜肽，並接著將該腫瘤細胞溶解。自從該 MAGE 家族之發現作為 TAA 之第 1 例，已有許多其他 TAA 使用免疫學方法被發現(Boon T. (1993) Int J Cancer 54: 177-80.; Boon T. *et al.*, (1996) J Exp Med 183: 725-9.; van der Bruggen P *et al.*, (1991) Science 254: 1643-7.; Brichard V *et al.*, (1993) J Exp Med 178: 489-95.; Kawakami Y *et al.*, (1994) J Exp Med 180: 347-52.)。

其中一些 TAA 目前正在臨床開發作為免疫療法之標靶。目前已發現之 TAA，包括 MAGE(van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7.)、gp100(Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52.)、SART(Shichijo S *et al.*, (1998) *J Exp Med* 187: 277-88.)，及 NY-ESO-1(Chen Y.T. *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 1914-8.)。另一方面，已被證實特別是在腫瘤細胞會過度表現的某些基因產物，已顯示會被認識作為誘導細胞性免疫反應之標靶。此等基因產物，包括：p53(Umano Y *et al.*, (2001) *Br J Cancer*, 84: 1052-7.)、HER2/neu(Tanaka H *et al.*, (2001) *Br J Cancer*, 84: 94-9.)、CEA(Nukaya I *et al.*, (1999) *Int. J. Cancer* 80, 92-7.)等。

【0003】 雖然關於 TAA 之基礎研究及臨床研究已有顯著的進展(Rosenberg SA *et al.*, (1998) *Nature Med*, 4: 321-7.; Mukherji B. *et al.*, (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 8078-82.; Hu X *et al.*, (1996) *Cancer Res*, 56: 2479-83.)，但是目前僅有非常有限適於治療癌症的 TAA 候選者是可得的。於癌細胞中大量表現且表現受限於癌細胞之 TAA，將有機會作為免疫治療標靶候選者。

【0004】 HLA-A24 及 HLA-A0201 均為日本及白種人(Caucasian)族群常見的 HLA 對偶基因(Date Y *et al.*, (1996) *Tissue Antigen* 47: 93-101.; Kondo A *et al.*, (1995) *J Immunol* 155: 4307-12.; Kubo RT *et al.*, (1994) *J Immunol* 152: 3913-24.; Imanishi *et al.*, *Proceeding of the eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference Oxford University*



Press, Oxford, 1065(1992); Williams F *et al.*, (1997) *Tissue Antigen* 49: 129-33.)。因此，此等 HLA 對偶基因所呈現之癌抗原性胜肽，可能尤其在治療日本及白種人病患的癌症，有特別的效用。再者，已知暴露在高濃度的胜肽，會導致體外誘導低親和性 CTL，且產生高水平的專一性胜肽/MHC 複合體在抗原呈現細胞(APC)上，將有效地活化此等 CTL(Alexander-Miller *et al.*, (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4102-7.)。

【0005】 最近，HLA 第 I 類-結合胜肽序列可使用演算法預測(*Journal of Immunological Methods*, (1995), Vol. 185, pp. 181-190, *J. Immunol.*, (1994), Vol. 152, pp. 163-175, *Protein science*, (2000), Vol. 9, pp. 1838-1846)。然而，很難說所預測之抗原決定基胜肽能截成適當大小並且與 HLA 分子一起表現在標靶細胞表面，並被 CTL 所認識。而且，演算法，例如 BIMAS ([http://bimas.dcrt.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken\\_parker\\_comboform](http://bimas.dcrt.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform)) (Parker KC, *et al.*, (1994) *J Immunol.*; 152(1): 163-75.; Kuzushima K, *et al.*, (2001) *Blood.*; 98(6): 1872-81.))雖可顯示 HLA 分子結合胜肽，但是該提議的胜肽並不是十分的嚴密(rigorous)(Bachinsky MM, *et al.*, *Cancer Immun.* 2005 Mar 22; 5:6.)。因此 TAA 篩選仍存有許多挑戰與困難。

【0006】 最近於 cDNA 微陣列技術之發展，能夠建構出相較於正常細胞，惡性細胞之基因表現的完整概況(profile)(Okabe, H. *et al.*, (2001) *Cancer Res.*, 61, 2129-37.; Lin YM. *et al.*, (2002) *Oncogene*, 21; 4120-8.; Hasegawa S. *et al.*, (2002) *Cancer Res* 62: 7012-7.)。此成就容許對於癌細胞

之複雜天性以及致癌機轉更完整了解，並且促進識別出在腫瘤中表現調控失常之基因(Bienz M. *et al.*, (2000) Cell 103, 311-20.)。於識別為在癌症中上調的抄本(transcript)中，已有以下者被發現：CDH3(GenBank Accession No. NM\_001793; SEQ ID NO1、2)、PHA4(GenBank Accession No. L36645; SEQ ID NO3、4)、ECT2(GenBank Accession No. AY376439; SEQ ID NO5、6)、HIG2(GenBank Accession No. NM\_013332; SEQ ID NO7、8)、INHBB(GenBank Accession No. NM\_002193; SEQ ID NO9、10)、KIF20A(GenBank Accession No. NM\_005733; SEQ ID NO11、12)、KNTC2(GenBank Accession No. AF017790; SEQ ID NO13、14)、TTK(GenBank Accession No. NM\_003318; SEQ ID NO15、16)，及 URLC10(GenBank Accession No. NM\_017527; SEQ ID NO 17、18)。此等參考文獻之完整內容納入於此作為參照。這些基因是本案發明人等尤其關注的，在所分析的案例中，於各種癌組織的腫瘤細胞中表現尤其上調(見下述)。因此，得自於 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及 URLC10 之免疫原性胜肽，可能在選擇性殺死表現此種抗原之腫瘤細胞方面為有用。本發明著重於此點及其他需求。

**【0007】** 由於細胞毒性藥物，例如 M-VAC，時常會帶來嚴重的不良反應，因此，很清楚地，依據充分定性之作用機轉來注意選擇新穎的標靶分子，對於開發有效的而具副作用風險極小化之抗癌藥而言，應該是非常有助益的。為達此目標，先前已對各種癌症及正常的人類組織，進行了表現概況分析。此種

研究已引導發現了尤其在癌症中過度表現的多種基因(Lin YM, *et al.*, *Oncogene*. 2002 Jun 13; 21: 4120-8.; Kitahara O, *et al.*, *Cancer Res*. 2001 May 1; 61: 3544-9.; Suzuki C, *et al.*, *Cancer Res*. 2003 Nov 1; 63: 7038-41.; Ashida S, *Cancer Res*. 2004 Sep 1; 64: 5963-72.; Ochi K, *et al.*, *Int J Oncol*. 2004 Mar; 24(3): 647-55.; Kaneta Y, *et al.*, *Int J Oncol*. 2003 Sep; 23: 681-91.; Obama K, *Hepatology*. 2005 Jun; 41: 1339-48.; Kato T, *et al.*, *Cancer Res*. 2005 Jul 1; 65: 5638-46.; Kitahara O, *et al.*, *Neoplasia*. 2002 Jul-Aug; 4: 295-303.; Saito-Hisaminato A *et al.*, *DNA Res* 2002, 9: 35-45.)。此種識別為在各種癌症中過度表現之基因之例子，包括但不限於：CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及 URLC10。CDH3 先前曾被識別為過度表現在膀胱癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、胃癌、瀰漫型胃癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌、軟組織腫瘤，及睪丸癌。EPHA4 已被識別於膀胱癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、子宮內膜異位症、瀰漫型胃癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌，及軟組織腫瘤。ECT2 已被識別於膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、慢性骨髓性白血病(CML)、大腸直腸癌、食道癌、NSCLC、淋巴癌、前列腺癌、腎癌，及小細胞肺癌(SCLC)。HIG2 已被識別於腎癌及 SCLC。INHBB 已被識別於膽管細胞癌、食道癌、NSCLC、腎癌、SCLC 及軟組織腫瘤。KIF20A 已被識別於膀胱癌、乳癌、膽管細胞癌、食道癌、NSCLC、胰臟癌、前列腺癌、腎癌，及 SCLC。KNTC2 已被識別於膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細

胞癌、CML、大腸直腸癌、食道癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC，及軟組織腫瘤。TTK 已被識別於膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、食道癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、前列腺癌、SCLC，及軟組織腫瘤。URLC10 已被識別於膀胱癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、食道癌、胃癌、NSCLC、骨肉瘤、胰臟癌及 SCLC。

### 【發明內容】

【0008】 本發明基於發現可應用之免疫療法標靶。因為 TAA 常不具免疫原性(immunogenicity)，因此，發現適當標靶極具重要性。如上所述，CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及 URLC10 在許多癌症中已識別為上調控(up-regulated)。更具體而言，此等基因已使用基因體範圍的 cDNA 微陣列，使用基因表現數據量表而識別。如上所討論，*CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10* 之表現已顯示在各種腫瘤細胞中，從胰臟癌細胞至腎細胞癌，尤為上調控。如表一，CDH3 之表現有根據地：在 34 例膀胱癌中有 26 例升高、19 例子宮頸癌中有 17 例升高、19 例膽管細胞癌例均升高、34 例大腸直腸癌中有 30 例升高、21 例子宮內膜異位症中有 20 例升高、20 例胃癌中有 13 例升高、8 例瀰漫型胃癌中有 7 例升高、37 例 NSCLC 中有 36 例升高、16 例胰臟癌均為升高、21 例軟組織腫瘤均為升高，且 10 例睪丸癌均為升高。

【0009】 表一更證實了：

**【0010】** EPHA4 之表現有根據地：在 34 例膀胱癌有 14 例升高、14 例子宮頸癌有 8 例升高、25 例膽管細胞癌有 10 例升高、15 例子宮內膜異位症有 5 例升高、8 例瀰漫型胃癌有 5 例升高、5 例卵巢癌均升高、14 例胰臟癌均升高、51 例前列腺癌有 20 例升高、23 例軟組織腫瘤有 14 例升高。

**【0011】** ECT2 表現之表現有根據地：在 19 例膀胱癌有 17 例升高、12 例乳癌有 5 例升高、14 例子宮頸癌均升高、13 例膽管細胞癌均升高、5 例 CML 均升高、8 例大腸直腸癌有 7 例升高、16 例食道癌有 12 例升高、16 例 NSCLC 有 6 例升高、10 例淋巴癌有 8 例升高、1 例胰臟癌有 1 例升高、13 例前列腺癌有 10 例升高、6 例腎癌有 3 例升高，及 13 例 SCLC 癌有 12 例升高。

**【0012】** HIG2 之表現有根據地：在 20 例腎癌中有 19 例升高，及 9 例軟組織腫瘤中有 7 例升高。

**【0013】** INHBB 之表現有根據地：在 21 例膽管細胞癌有 10 例升高、12 例食道癌均升高、13 例 NSCLC 有 10 例升高、24 例腎癌有 22 例升高、14 例 SCLC 癌有 8 例升高，及 49 例軟組織腫瘤有 45 例升高。

**【0014】** KIF20A 之表現有根據地：在 31 例膀胱癌均升高、61 例乳癌有 38 例升高、11 例膽管細胞癌有 10 例升高、19 例食道癌有 7 例升高、22 例 NSCLC 有 21 例升高、6 例卵巢癌均升高、36 例前列腺癌有 17 例升高、11 例腎癌有 6 例升高，及 15 例 SCLC 均升高。

**【0015】** KNTC2 表現有根據地：在 32 例膀胱癌有 30 例升

高、56 例乳癌有 47 例升高、所有 10 例子宮頸癌升高、22 例膽管細胞癌有 16 例升高、37 例 CML 有 17 例升高、10 例大腸直腸癌有 3 例升高、46 例食道癌有 11 例升高、19 例 NSCLC 有 15 例升高、8 例淋巴癌有 7 例升高、24 例骨肉瘤有 20 例升高、5 例卵巢癌有 3 例升高、所有 2 例胰臟癌升高、37 例前列腺癌有 15 例升高、19 例腎癌有 14 例升高、所有 15 例 SCLC 升高，及 59 例軟組織腫瘤有 40 例升高。

【0016】 TTK 表現有根據地：在所有 27 例膀胱癌均升高、30 例乳癌有 25 例升高、16 例子宮頸癌有 15 例升高、所有 10 例膽管細胞癌均升高、7 例 CML 有 5 例升高、10 例大腸直腸癌有 6 例升高、44 例食道癌之 24 例升高、15 例肝癌有 8 例升高、所有 12 例 NSCLC 均升高、所有 6 例淋巴癌均升高、16 例骨原細胞癌有 13 例升高、17 例前列腺癌有 12 例升高、所有 15 例 SCLC 均升高，及 33 例軟組織腫瘤有 16 例升高。

【0017】 URLC10 表現有根據地：在所有 29 例膀胱癌均升高、16 例子宮頸癌有 15 例升高、所有 7 例膽管細胞癌均升高、19 例食道癌有 7 例升高、所有 3 例胃癌均升高、27 例 NSCLC 有 24 例升高、19 例骨肉瘤有 15 例升高、5 例胰臟癌有 4 例升高、43 例軟組織腫瘤有 33 例升高。

【0018】 本發明至少部分基於識別此等基因 (*CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10*) 之基因產物之專一性抗原決定基胜肽，其具有誘導細胞毒性 T 淋巴球 (CTL) 之能力，該細胞毒性 T 淋巴球 (CTL) 對於對應的分子具專一性。如以下所述，使用得自於 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、

HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10A 之 HLA-A\*2402 或 HLA-A\*0201 結合候選胜肽，來刺激正常提供者的周邊血液單核細胞(PBMC)。對抗經以各候選胜肽脈衝之 HLA-A24 或 HLA-A2 陽性標靶細胞，建立具專一性細胞毒性的 CTL 選殖體及/或細胞株。此等結果證實此等胜肽為 HLA-A24 或 HLA-A2 限制抗原決定基胜肽，能對抗表現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 之細胞，誘導有效能及專一性的免疫反應。

【0019】 於是，本發明提供一種治療或預防方法，用於治療或預防與過度表現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 相關之疾病，例如癌症。此方法涉及以下步驟：對於需要的個體投予本發明之 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 多胜肽。投予該胜肽產生之誘導抗腫瘤免疫，係由投予此等多胜肽所誘導。因此，本發明提供誘導於一個體中之抗腫瘤免疫之方法，此方法涉及以下步驟：對於該個體投予 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 多胜肽，並提供一種藥學組合物，用於治療或預防與過度表現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 相關之疾病，例如癌症，該藥學組合物包括 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10* 多胜肽。此種癌症包括但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、

NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤，及睪丸癌。

**【0020】** 本發明尚提供一種用於預防手術後上述疾病復發之方法。

**【0021】** 關於上述特定的標的及目標，熟習此項技藝之人士將瞭解，本發明的一個以上態樣能滿足某些目標，而其他一個以上態樣能滿足某些其他的目標。各目標並非均等地適用在本發明的各態樣中。所以，在此，此處之目標可視為本發明任一態樣的選擇。

**【0022】** 本發明之額外的目標及特色，將由以下附圖、實施例及詳述而更為顯明。然而必需瞭解，上述本發明之發明內容以及以下的詳述，乃較佳實施形態，並非限制本發明或其他本發明的實施形態。尤其，雖本發明在此參照一些特定實施形態敘述，但應瞭解此等敘述僅為助於理解本發明，而非限制本發明。對於熟悉此項技藝之人士而言，可以在不悖離本發明精神及範疇，如附帶的申請專利範圍所述下進行各種修飾及應用。同樣地，本發明之其他目標、特色、益處及優點，將由此發明內容及以下所述某些實施形態，而更為顯明，且對於熟悉此項技藝之人士而言，為顯明的。此等目標、特色、益處及優點，將從附隨之實施例、資料、圖及所有來自於其等之合理推論，在單獨或考量納入之參考文獻之下而顯明。

### **【圖式簡單說明】**

**【0023】** 本發明之各種態樣及應用，對於熟悉此項技藝之人士而言，將於考慮對於本發明圖式簡單說明及本發明詳細敘



述及其較佳實施形態後，變得顯明：

第 1 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，證明 CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)、CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)、CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)、CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)、CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)及 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其即使可能有與 HLA-A\*2402 結合之活性，但沒有可偵測到的 CTL 誘導能力。“b”繪示 CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)之 CTL 誘導能力。CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從顯示於加框井的陽性井#4 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之標靶細胞的專一性反應。“c”繪示 CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)之 CTL 誘導能力。CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從於加框的井顯示之陽性井#4 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之標靶細胞的專一性反應。“d”繪示 CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)之 CTL 誘導能力。CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，於左版面加框井所示之井#6，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者於中間版面從加框井所示之陽性井#5 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞

之專一性反應，“e”繪示 CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)之 CTL 誘導能力。CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#2 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“f”繪示 CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)之 CTL 誘導能力。CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示陽性井#5 建立 CTL 細胞株及選殖體。對抗該胜肽導出之建立 CTL 選殖體，證明對抗經全長 CDH3 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 COS7 的專一性的 CTL 活性(右下圖)，另一方面，製備經全長 CDH3 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 COS7，及經 HLA-A24 轉染但不經全長 CDH3 轉染之 COS7，作為負對照。該 CTL 選殖體對抗經 CDH3 及 HLA-A24 兩者轉染之 COS7 顯示高專一性 CTL 活性。“g”繪示 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)之 CTL 誘導能力。CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#1 建立 CTL 細胞株及選殖體。對抗該胜肽導出之建立 CTL 選殖體，證明對抗經全長 CDH3 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 COS7 的專一性 CTL 活性(右下圖)。另一方面，製備經全長 CDH3 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 COS7，及經 HLA-A24 轉染但不經全長 CDH3 轉染之 COS7，作為負對照。該 CTL 選殖體對抗經 CDH3 及 HLA-A24 兩者轉染之 COS7 顯示高專一性 CTL 活性。

第 2 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，進而證明 Epha4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)、Epha4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)、Epha4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)、Epha4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)、Epha4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78)、Epha4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376)及 Epha4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 Epha4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)之 CTL 誘導能力。藉由 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗，Epha4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)證明相較於控制組之有效 IFN- $\gamma$  生產，及從加框井所示陽性井 #3 中建立的 CTL 細胞株，證明對抗經抗原決定基胜肽脈衝之標靶細胞的專一性反應。“c”繪示 Epha4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)之 CTL 誘導能力。Epha4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井 #2 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“d”繪示 Epha4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)之 CTL 誘導能力。Epha4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，於上版面之加框井顯示之井 #6，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者，於中間版面加框井所示之陽性井 #6 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“e”繪示 Epha4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)之 CTL 誘導能力。Epha4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)相較於控

制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#5 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“f”繪示 Epha4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78) 之 CTL 誘導能力。Epha4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#4 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“g”繪示 Epha4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376)之 CTL 誘導能力。Epha4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#8 建立 CTL 細胞株及選殖體。以 Cr-釋放試驗(CRA)測量經建立之 CTL 細胞株對抗經該胜肽脈衝之標靶細胞的細胞毒性活性(下圖)，且該 CTL 細胞株對於經該胜肽脈衝之標靶細胞，具非常有效的專一性細胞毒性活性。“h”繪示 Epha4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379)之 CTL 誘導能力。Epha4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#3 建立 CTL 細胞株。以 Cr-釋放試驗(CRA)測量經建立之 CTL 細胞株對抗經該胜肽脈衝之標靶細胞的細胞毒性活性(右圖)，且該 CTL 細胞株對於經該胜肽脈衝之標靶細胞，具非常有效的專一性細胞毒性活性。

第 3 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，進而證明 ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)、ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)及 ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)顯示有效的

IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)之 CTL 誘導能力。ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產。左版面之加框井中的井#5 及#7，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者。從第 2 版面之加框井所示之陽性井#7 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。CTL 細胞株對抗內生性表現 ECT2 及 HLA-A24 之癌細胞株 TE6 的細胞毒性活性，以 Cr-釋放試驗 (CRA)測量，且該 CTL 選殖體對抗 TE6 具有效的細胞毒性活性。另一方面，該效應子細胞未證明對抗僅表現 ECT2 之癌細胞株 TE5, CTL 之細胞毒性活性。“c”繪示 ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)之 CTL 誘導能力。ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#2 建立 CTL 細胞株及選殖體。對抗該胜肽導出之建立 CTL 選殖體，證明對抗經全長 ECT2 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 COS7 的專一性 CTL 活性。另一方面，製備經全長 ECT2 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 COS7、經 HLA-A24 及 URLC10 基因轉染以取代全長 ECT2 轉染之 COS7，及經 HLA-A24 轉染並經 ECT2-10-101 脈衝之 COS7，作為負對照。該 CTL 選殖體對抗經 ECT2 及 HLA-A24 兩者轉染之 COS7，顯示高專一性 CTL 活性。“d”繪示 ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)之 CTL 誘導能力。

ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#1 建立 CTL 細胞株。對抗該胜肽導出之建立 CTL 細胞株，證明對抗經全長 ECT2 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 COS7 的專一性 CTL 活性。製備經全長 ECT2 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 COS7、經 HLA-A24 及 URLC10 基因轉染取代全長 ECT2 之 COS7，及經 HLA-A24 轉染並經 ECT2-10-40 脈衝之 COS7，作為負對照。該 CTL 選殖體對抗經 ECT2 及 HLA-A24 兩者轉染之 COS7，顯示高專一性 CTL 活性。

第 4 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，進而證明 HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110)、HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO: 111)、HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387)、HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112)、HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394)、HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116)、HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117)及 HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110)之 CTL 誘導能力。HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，並且從加框井所示之陽性井#6 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“c”繪示 HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO: 111)之 CTL 誘導能力。相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#7 建立之 CTL 細胞株及選殖體，證明

對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。

“d”繪示 HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387)之 CTL 誘導能力。HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#5 建立之 CTL 細胞株及選殖體，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。

“e”繪示 HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114)之 CTL 誘導能力。HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#10 建立 CTL 細胞株。該對抗該胜肽導出之建立 CTL 細胞株，證明對抗經全長 HIG2 基因及 HLA-A02 分子兩者轉染之 293T 的專一性 CTL 活性。製備經全長 HIG2 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 293T、經 HLA-A02 及 FoxP3 基因轉染取代全長 HIG2 之 293T，及經 HLA-A02 轉染並經 HIG2-9-15 脈衝之 293T，作為負對照。該 CTL 細胞株對抗經 HIG2 及 HLA-A02 兩者轉染之 293T 顯示高專一性 CTL 活性。

“f”繪示 HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112)之 CTL 誘導能力。HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#1 及#7 建立之 CTL 細胞株或選殖體，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。

“g”繪示 HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394)之 CTL 誘導能力。HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽

性井#7 建立之 CTL 細胞株及選殖體，證明對抗經該抗原決定基 胜肽 脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“h”繪示 HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116)之 CTL 誘導能力。HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#10 建立 CTL 細胞株。該對抗該胜肽導出之建立 CTL 細胞株，證明對抗經全長 HIG2 基因及 HLA-A02 分子轉染之 COS7 的專一性 CTL 活性。製備經全長 HIG2 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 COS7，及經 HLA-A02 並經 HIG2-9-8 胜肽 脈衝之 COS7，作為負對照。該 CTL 細胞株對抗經 HIG2 及 HLA-A02 兩者轉染之 COS7，顯示高專一性 CTL 活性。“i”繪示 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117)之 CTL 誘導能力。HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#10 建立 CTL 細胞株及選殖體。該對抗於該胜肽導出之建立 CTL 細胞株，證明對抗經全長 HIG2 基因及 HLA-A02 分子兩者轉染之 COS7 的專一性 CTL 活性(中間圖)。又，製備經全長 HIG2 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 COS7、經 HLA-A02 及 TTK 基因轉染取代全長 HIG2 之 COS7，及經 HLA-A02 轉染並經 HIG2-9-8 脈衝之 COS7，作為負對照。CTL 選殖體對抗經全長 HIG2 基因及 HLA-A02 分子兩者轉染之 293T，及對抗內生性表現 HIG2 及 HLA-A02 之癌細胞株 Caki-1，之細胞毒性活性，以 Cr-釋放試驗(CRA)測量(下圖)，且該 CTL 選殖體對抗經 HIG2 基因及 HLA-A02 兩者轉染之轉染物，及對抗 Caki-1，



具有效的細胞毒性活性。另一方面，該效應子細胞未證明對抗僅以 HIG2 轉染或僅以 HLA-A02 轉染之 293T，CTL 細胞株之細胞毒性活性，並且未偵測到僅表現 HIG2 之癌細胞株 A498。“j”繪示 HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121)之 CTL 誘導能力。HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#9 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。

第 5 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，證明 INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395)、INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133)、INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135)、INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO: 137)，及 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395)之 CTL 誘導能力。INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#7 建立 CTL 細胞株及選殖體。經建立之 CTL 選殖體對抗表現 INHBB 及 HLA-A02 兩者之腫瘤細胞 Miapaca2 的細胞毒性活性，以 Cr-釋放試驗(CRA)測量，且該效應子細胞顯示對抗 Miapaca2 之高專一性細胞毒性活性。另一方面，對於表現 INHBB 但不表現 HLA-A02 之 Caki-1，未顯示顯著的專一性細胞毒性活性。“c”繪示 INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO: 133)之 CTL 誘導能力。INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO: 133)

相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#3，建立 CTL 細胞株。從對抗該胜肽導出之該建立 CTL 細胞株，證明對抗經全長 INHBB 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 293T，顯示高專一性 CTL 活性。並且，製備經全長 INHBB 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 293T，及經 HLA-A24 轉染並經 INHBB-10-305 胜肽脈衝之 293T，作為負對照。“d”繪示 INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135)之 CTL 誘導能力。INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#2 建立 CTL 細胞株及選殖體。從對抗該胜肽導出之建立 CTL 選殖體，證明對抗經全長 INHBB 基因及 HLA-A24 分子轉染之 293T，顯示高專一性 CTL 活性。並且，製備經全長 INHBB 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 293T，及經 HLA-A24 轉染並經 INHBB-10-180 胜肽脈衝之 293T，作為負對照。“e”繪示 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137)之 CTL 誘導能力。INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO: 137)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產。且從上版面之加框井所示之陽性井#8，及下版面之加框井所示之#2，建立 CTL 細胞株。來自於#8 井之該 CTL 細胞株，證明對抗經全長 INHBB 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 293T，顯示專一性的 CTL 活性。並且，製備經全長 INHBB 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 293T，及經 HLA-A24 轉染並經 INHBB-10-40 胜肽脈衝之 293T，作為負對照。“f”繪示 INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO: 426)之 CTL 誘導能力。INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO: 426)

相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#1 建立 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。

第 6 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，證明 KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186)、KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178)、KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194)及 KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186)之 CTL 誘導能力。KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，下右版面之加框井所示之井#5，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者，於上左版面從加框井所示之陽性井#5 建立之 CTL 細胞株及選殖體，亦證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。對抗該胜肽導出之建立 CTL 選殖體，證明對抗經全長 KIF20A 基因轉染之 24-LCL，顯示專一性的 CTL 活性。又，製備經仿製載體(mock vector)轉染之 A24-LCL，作為負對照。CTL 選殖體對抗表現 KIF20A 及 HLA-A24 兩者之腫瘤細胞 Miapaca2 的細胞毒性活性，以 Cr-釋放試驗(CRA)測量，且該 CTL 選殖體對抗 Miapaca2 具有非常有效的專一性細胞毒性活性(下右圖)。另一方面，對抗表現 KIF20A 但不表現 HLA-A24 之 PK59，未顯示顯著的專一性細胞毒性活性。“c”繪示 KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178)之 CTL 誘導能力。

KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產。於右版面之加框井所示之井#3 及 4，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者，從左版面之加框井所示之陽性井#3 建立之 CTL 細胞株，亦證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。該建立之 CTL 細胞株，證明對抗經全長 KIF20A 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 COS7，顯示高專一性 CTL 活性。並且，製備經全長 KIF20A 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 COS7，及經 HLA-A24 轉染並經 KIF20A-9-621 胜肽脈衝之 COS7，作為負對照。“d”繪示 KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194)之 CTL 誘導能力。KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從上左版面加框井所示之陽性井#6 及從下中版面加框井所示之#3 所建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。以極限稀釋從#6 井得到之 CTL 細胞株中選出之 CTL 選殖體，證明對抗該標靶細胞具專一性 CTL 活性。該建立之 CTL 選殖體對抗經全長 KIF20A 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 COS7，顯示專一性的 CTL 活性。並且，製備經全長 KIF20A 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 COS7、經 HLA-A24 及 URLC10 基因轉染取代全長 KIF20A 之 COS7，及經 HLA-A24 轉染並經 KIF20A-10-308 胜肽脈衝之 COS7，作為負對照。“e”繪示 KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174)之 CTL 誘導能力。KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$

ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從上左版面之加框井所示之陽性井#2 及下中版面之加框井所示之#6，建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者，以極限稀釋從#2 井之 CTL 細胞株選出之 CTL 選殖體，證明對抗該標靶細胞之專一性的 CTL 活性。CTL 選殖體對抗表現 KIF20A 及 HLA-A24 兩者之腫瘤細胞 PK45P 的細胞毒性活性，以 Cr-釋放試驗(CRA)測量，且 CTL 選殖體對抗 PK45P 具非常有效的細胞毒性活性。另一方面，對抗表現 KIF20A 但不表現 HLA-A24 之 PK59，不具顯著的專一性細胞毒性活性。

第 7 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，證明 KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196)、KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202)、KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210)、KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213)、KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214)、KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217) 及 KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#8 建立 CTL 之細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“c”繪示 KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$

ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#5 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“d”繪示 KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#5 建立之 CTL 細胞株及選殖體，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“e”繪示 KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#7 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“f”繪示 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從上左版面之加框井所示之陽性井#4 及中間版面之加框井所示之#5，建立之 CTL 細胞株及選殖體，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。再者，藉由極限稀釋從#5 井之 CTL 細胞株選出之 CTL 選殖體，證明對抗該標靶細胞之專一性 CTL 活性。該從#4 井之建立 CTL 細胞株，對抗經全長 KNTC2 基因及 HLA-A24 分子兩者轉染之 HEK293，顯示專一性的 CTL 活性。並且，經全長 KNTC2 轉染但不經 HLA-A24 轉染之 HEK293、經 HLA-A24 轉染但不經全長 KNTC2 轉染之 HEK293，及經

HLA-A24 轉染並經 KNTC-9-309 胜肽脈衝之 HEK293，製備作為負對照。“g”繪示 KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#1 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“h”繪示 KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223)之 CTL 誘導能力。KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#8 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。

第 8 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，證明 TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227)、TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233)、TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228) 及 TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227)之 CTL 誘導能力。TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#4 建立之 CTL 細胞株及 2 個選殖體，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。該建立的 CTL 選殖體，對抗經全長 TTK 基因及 HLA-A02 分子轉染之 COS7，顯示高專一性 CTL 活性。並且，製備經全長 TTK 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 COS7、經 HLA-A02 轉染

但不經全長 TTK 轉染之 COS7，及經 HLA-A02 轉染並經 TTK-9-547 胜肽脈衝之 COS7，作為負對照。“c”繪示 TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233)之 CTL 誘導能力。TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#1 建立 CTL 細胞株及選殖體。該建立之 CTL 細胞株，對抗經全長 TTK 基因及 HLA-A02 分子兩者轉染之 COS7，顯示高專一性 CTL 活性。並且，製備經全長 TTK 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 COS7，及經 HLA-A02 及 HIG2 基因轉染取代全長 TTK 之 COS7，作為負對照。“d”繪示 TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228)之 CTL 誘導能力。TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#2 建立 CTL 細胞株及選殖體。該建立之 CTL 細胞株對抗經全長 TTK 基因及 HLA-A02 分子兩者轉染之 COS7，顯示專一性的 CTL 活性。並且，製備經全長 TTK 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 COS7、經 HLA-A02 轉染但不經全長 TTK 轉染之 COS7，及經 HLA-A02 轉染並經 TTK-10-462 脈衝之 COS7，作為負對照。“e”繪示 TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254)之 CTL 誘導能力。TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，並從加框井所示之陽性井#8 建立 CTL 細胞株及 3 個選殖體。該建立之 CTL 選殖體，對抗經全長 TTK 基因及 HLA-A02 分子兩者轉染之 COS7，顯示專一性的 CTL 活性。並且，製備經全長 TTK 轉染但不經



HLA-A02 轉染之 COS7、經 HLA-A02 轉染但不經全長 TTK 轉染之 COS7，及經 HLA-A02 轉染並經 TTK-9-547 胜肽脈衝之 COS7，作為負對照。

第 9 圖顯示篩選抗原決定基胜肽之結果，證明 URLC10-A02-9-206(SEQ ID NO: 271)、URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272)及 URLC10-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產。“a”繪示陰性胜肽之例，其雖可能具與 HLA 結合之活性，但偵測不到 CTL 誘導能力。“b”繪示 URLC10-A02-9-206(SEQ ID NO: 271)之 CTL 誘導能力。URLC10-A02-9-206(SEQ ID NO: 271)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#7 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“c”繪示 URLC10-A02-9-212(SEQ ID NO: 272)之 CTL 誘導能力。URLC10-A02-9-212(SEQ ID NO: 272)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#3 建立之 CTL 細胞株，證明對抗經該抗原決定基胜肽脈衝之該標靶細胞之專一性反應。“d”繪示 URLC10-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)之 CTL 誘導能力。URLC10-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)相較於控制組，以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產，且從加框井所示之陽性井#5 建立 CTL 細胞株及選殖體。“e”(接續 d)，建立之 CTL 選殖體對抗 COS7、Hek293 及 293T，顯示高專一性 CTL 活性，該 COS7、Hek293 及 293T 係經全長 URLC10 基因及 HLA-A02

分子兩者轉染。並且，製備經全長 URLC10 轉染但不經 HLA-A02 轉染之 COS7、Hek293 或 293T，及經 HLA-A02 轉染並經 URLC10-10-64 脈衝之 COS7、Hek293 或 293T，作為負對照。

### 【實施方式】

【0024】 本發明中，在此使用之"一"及"該"，除非特別指明，否則意指"至少一"。

【0025】 除非另外定義，不然所有此處使用之科技及科學用語，與熟悉本發明所屬技術領域之人士一般瞭解之意義相同。

【0026】 本發明係部分基於發現可應用之免疫療法的標靶。識別新的 TAA，尤其誘導有效能及專一性抗腫瘤免疫反應之 TAAs，能擔保未來對付各種形式癌症之胜肽疫苗策略之臨床應用開發(Boon T *et al.*, (1996) *J Exp Med* 183: 725-9.; van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7.; Brichard V *et al.*, (1993) *J Exp Med* 178: 489-95.; Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52.; Shichijo S *et al.*, (1998) *J Exp Med* 187: 277-88.; Chen YT *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 1914-8.; Harris CC, (1996) *J Natl Cancer Inst* 88: 1442-55.; Butterfield LH *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59: 3134-42.; Vissers JL *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59: 5554-9.; van der Burg SH *et al.*, (1996) *J. Immunol* 156: 3308-14.; Tanaka F *et al.*, (1997) *Cancer Res* 57: 4465-8.; Fujie T *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 80: 169-72.; Kikuchi M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81: 459-66.; Oiso

M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81: 387-94.)。因為 TAA 時常不具免疫原性，因此，發現適合的標靶為極重要的課題。

【0027】 如上所述，以下序列有人先前曾使用 cDNA 微陣列技術，識別在各種癌症中為過度表現的：

*CDH3*(GenBank Accession No. NM\_001793; SEQ ID NO1、2)、  
*EPHA4*(GenBank Accession No. L36645; SEQ ID NO3、4)、  
*ECT2*(GenBank Accession No. AY376439; SEQ ID NO5、6)、  
*HIG2*(GenBank Accession No. NM\_013332; SEQ ID NO7、8)、  
*INHBB*(GenBank Accession No. NM\_002193; SEQ ID NO 9、10)、  
*KIF20A*(GenBank Accession No. NM\_005733; SEQ ID NO 11、12)、

*KNTC2*(GenBank Accession No. AF017790; SEQ ID NO 13、14)、  
*TTK*(GenBank Accession No. NM\_003318; SEQ ID NO 15、16)，  
及

*URLC10*(GenBank Accession No. NM\_017527; SEQ ID NO 17、18)。

【0028】 於本發明，衍生自 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 之胜肽，顯示為 HLA-A24 及 HLA-A2 所限制之 TAA 抗原決定基，該 HLA-A24 及 HLA-A2 乃日本及白種人族群中常現的 HLA 對偶基因。具體而言，使用對於 HLA-A24 或 HLA-A2 之結合親和性，來識別衍生自 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 之 HLA-A24 或 HLA-A2 結合胜肽候選者。於經過以載有此等胜肽之樹突細胞(DC)對於 T 細胞進行

體外刺激後，成功地使用以下胜肽建立 CTL。

CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)、

CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)、

CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)、

CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)、

CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)、

CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)、

EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)、

EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)、

EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)、

EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)、

EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78)、

EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376)、

EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379)、

ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)、

ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)、

ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)、

HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110)、

HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO: 111)、

HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387)、

HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112)、

HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394)、

HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114)、

HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116)、

HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117) 、  
HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121) 、  
INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395) 、  
INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO: 133) 、  
INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135) 、  
INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO: 137) 、  
INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO: 426) 、  
KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174) 、  
KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178) 、  
KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186) 、  
KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194) 、  
KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196) 、  
KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202) 、  
KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210) 、  
KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213) 、  
KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214) 、  
KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217) 、  
KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223) 、  
TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227) 、  
TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228) 、  
TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233) 、  
TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254) 、  
URLC-A02-9-206(SEQ ID NO: 271) 、  
URLC-A02-9-212(SEQ ID NO: 272) 、 及

URLC-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)

**【0029】** 此等胜肽為由 HLA-A24 或 HLA-A2 所限制之各 TAA 的抗原決定基胜肽。因為此等抗原過度表現於大多數癌症且與腫瘤細胞增生相關，因此作為對抗癌症之免疫療法為有用。癌症包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤，及睪丸癌。

**【0030】** 於是，本發明尚提供一種用於治療或預防一個體中疾病之方法，該疾病與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關，例如癌症，此方法包括以下步驟：對於該個體投予一免疫原性胜肽，該免疫原性胜肽少於約 40 個胺基酸，常少於約 20 個胺基酸，通常少於約 15 個胺基酸，且具以下 SEQ ID NO 之胺基酸序列：19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288。

**【0031】** 或者，該免疫原性胜肽可具一胺基酸序列，如以下 SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、

233、254、271、272 或 288，其中 1、2 或數個(例如最多 5 個)胺基酸經取代、刪除或加成，惟所得到之變異體胜肽保留免疫原性活性(亦即，誘導專一於 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之細胞，例如癌症之 CTL 的能力)。

**【0032】** 欲取代、刪除或加成之殘基數，一般為 5 個胺基酸以下，較佳為 4 個胺基酸以下，更佳為 3 個胺基酸以下，又更佳為 1 或 2 個胺基酸。考慮之癌症，包括但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。再者，本發明提供用於預防上述疾病手術後復發之方法。

**【0033】** 變異體胜肽(亦即，一胜肽，具有對於原始的胺基酸序列進行取代、刪除、加成 1、2 或數個胺基酸殘基之修飾的胺基酸序列)，已知會保留原本的生物學活性(Mark DF *et al.*, (1984) Proc Natl Acad Sci USA 81: 5662-6.; Zoller MJ and Smith M, (1982) Nucleic Acids Res 10: 6487-500.; Dalbadie-McFarland G *et al.*, (1982) Proc Natl Acad Sci USA 79: 6409-13.)。於本發明情境，較佳為，此胺基酸修飾保留原本胺基酸側鏈之性質(亦稱為保守性胺基酸取代的過程)。胺基酸側鏈之性質，例如，包括疏水性胺基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性胺基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)，及具以下官能基或共通之特性的側鏈者：脂肪族側鏈(G、

A、V、L、I、P)；含羥基之側鏈(S、T、Y)；含硫原子之側鏈(C、M)；含羧酸及醯胺之側鏈(D、N、E、Q)；含鹼之側鏈(R、K、H)；及含芳香族之側鏈(H、F、Y、W)。注意，括號內的字母，代表胺基酸之一字母代碼。

**【0034】** 於較佳實施形態，該免疫原性胜肽為為九胜肽(9-mer)或十胜肽(10-mer)。

**【0035】** 本發明更提供一種誘導一個體中之抗腫瘤免疫之方法，該抗腫瘤免疫係針對於與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病，例如癌症，該方法包括以下步驟：對於該個體投予一本發明之免疫原性胜肽，該免疫原性胜肽具以下 SEQ ID NO 之胺基酸序列：19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288，或投予其變異體(亦即，包括 1、2 或數個(例如，至少 5 個)胺基酸取代、刪除或加成)。考慮之癌症包括但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤，及睪丸癌。

**【0036】** 本發明情境中，該個體較佳為哺乳動物。例示之哺乳動物，包括但不限於例如：人類、非人類靈長類、小鼠、大鼠、狗、貓、馬，或牛。



【0037】 於本發明，該胜肽可經由體內(*in vivo*)或體外(*ex vivo*)實驗步驟對於一個體投予。再者，本發明尚提供一種使用九胜肽或十胜肽之用途，該九胜肽或十胜肽擇自於具有以下 SEQ ID NO 之胺基酸序列的胜肽：19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288(及其變異體)，以供製造免疫原性組合物，以治療或預防與過度表現 CDH3、Epha4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 有關之疾病，例如癌症。考慮之癌症，包括但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤，及睪丸癌。

【0038】 以下胜肽之同源性(homology)分析證實其與衍生自己知任意人類基因產物之胜肽不具顯著的同源性。

CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)、  
CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)、  
CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)、  
CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)、  
CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)、  
CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)、  
EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)、

EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44) 、  
EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46) 、  
EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48) 、  
EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78) 、  
EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376) 、  
EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379) 、  
ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80) 、  
ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100) 、  
ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101) 、  
HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110) 、  
HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO: 111) 、  
HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387) 、  
HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112) 、  
HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394) 、  
HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114) 、  
HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116) 、  
HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117) 、  
HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121) 、  
INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395) 、  
INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO: 133) 、  
INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135) 、  
INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO: 137) 、  
INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO: 426) 、  
KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174) 、

KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178) 、  
KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186) 、  
KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194) 、  
KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196) 、  
KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202) 、  
KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210) 、  
KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213) 、  
KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214) 、  
KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217) 、  
KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223) 、  
TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227) 、  
TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228) 、  
TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233) 、  
TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254) 、  
URLC-A02-9-206(SEQ ID NO: 271) 、  
URLC-A02-9-212(SEQ ID NO: 272)及  
URLC-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)

【0039】 因此，顯著地降低了對抗此等分子之免疫療法發生未知或不欲之免疫反應的可能性。

【0040】 關於 HLA 抗原，此處呈現的資料證明使用 A-24 型或 A-2 型抗原(在日本人高度表現)，對於獲得有效結果為有利的。較佳使用亞型，例如 A-2402 及 A-0201。一般而言，於臨床，會對於需要治療之病患先檢查 HLA 抗原類型，而後能選擇適當多肽，該適當多肽對於該病患抗原具高水平結合親和



Immunology, Immunotherapy(2004) 53, 307-314)。再者，可將 1 至 2 個胺基酸加成至胜肽之 N 末端及/或 C 末端。

**【0041】** 然而，當該胜肽序列與具不同功能之內生性或外生性蛋白質的一部分胺基酸序列為相同，則可能會誘發副作用，例如自體免疫病症或對於特定物質之過敏症狀。因此，較佳為避免該免疫原性序列符合已知蛋白質之胺基酸序列的情形。此情形可藉由使用可得之資料庫實施同源性檢索而避免。若同源性檢索確認該等胜肽中有 1、2 或數個不同的胺基酸非天然存在，則可避免例如增加與 HLA 抗原之親和性，及/或增加 CTL 誘導能力之上述胺基酸序列修飾的危險。

**【0042】** 雖然以上已敘述對於 HLA 抗原具高結合親和性之胜肽，被期待作為疫苗為高度有效，但是依照存在高結合親和性作為指標所選擇之候選胜肽，必需對其檢驗實際是否存在 CTL 誘導能力。CTL 誘導能力可以例行地確認，藉由帶有人類 MHC 抗原之抗原呈現細胞(例如，B 淋巴球、巨噬體，及樹突細胞)，或更具體而言來自於人類周邊血液單核白血球之樹突細胞誘導，以有興趣之胜肽刺激，與 CD8 陽性細胞混合，並測量對抗該標靶細胞之細胞毒性活性。作為該反應系，可使用表現一人類 HLA 抗原之基因轉殖動物(例如，敘述於 BenMohamed L, *et al.*, (2000) Hum. Immunol.; 61(8): 764-79 Related Articles, Books, Linkout.)。例如該標靶細胞可以經  $^{51}\text{Cr}$  等放射性標定，且細胞毒性活性可從該標靶細胞釋放之放射性活性計算。或者，可由以下方式檢驗：測量於存在帶有固定化胜肽的抗原呈現細胞時，CTL 所產生及釋放的 IFN- $\gamma$ ，並且使

用抗 IFN- $\gamma$  單株抗體來使培養基上之抑制區可見化。

【0043】 以如上所述方式檢驗胜肽之 CTL 誘導能力，結果發現對於一 HLA 抗原具高結合親和性之胜肽不一定具高誘導能力。然而，擇自於以下所示胜肽之胺基酸序列所構成族群之九胜肽或十胜肽，顯示尤高的 CTL 誘導能力。

CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)、

CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)、

CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)、

CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)、

CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)、

CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)、

EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)、

EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)、

EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)、

EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)、

EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78)、

EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376)、

EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379)、

ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)、

ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)、

ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)、

HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110)、

HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO: 111)、

HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387)、

HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112) 、  
HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394) 、  
HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114) 、  
HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116) 、  
HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117) 、  
HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121) 、  
INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395) 、  
INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO: 133) 、  
INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135) 、  
INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO: 137) 、  
INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO: 426) 、  
KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174) 、  
KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178) 、  
KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186) 、  
KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194) 、  
KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196) 、  
KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202) 、  
KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210) 、  
KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213) 、  
KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214) 、  
KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217) 、  
KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223) 、  
TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227) 、  
TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228) 、

TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233)、  
TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254)、  
URLC-A02-9-206(SEQ ID NO: 271)、  
URLC-A02-9-212(SEQ ID NO: 272)及  
URLC-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)

**【0044】** 如上所示，本發明提供具細胞毒性 T 細胞誘導能力之胜肽，亦即，具有以下 SEQ ID NO 之胺基酸序列：19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 或其變異體(亦即，其中一、二或數個胺基酸經取代、刪除或加成者)。

**【0045】** 較佳為，胺基酸序列由九或十個胺基酸構成，SEQ ID NO 為：19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288，或其變異體，不與其他內生性蛋白質相關之胺基酸序列符合。

**【0046】** 尤其，較佳之變異體之例子為，從 N 末端之第 2 胺基酸進行胺基酸取代為白胺酸或甲硫胺酸，於 C 末端胺基酸進行胺基酸取代為纈胺酸或白胺酸，於 N 末端及/或 C 末端加成胺基酸 1 至 2 個胺基酸。



【0047】 熟悉此項技術領域之人士將瞭解，除了胺基酸取代及加成，本發明之方法亦可使用免疫學上活性的胜肽片段。用於決定活性片段之方法為該技術領域為人所知的。藉由以此等經修飾胜肽刺激所得到之 CTL 選殖體，能認識原本的胜肽，並且損害表現該原本胜肽之細胞。

【0048】 本發明之胜肽，可使用周知的技術製備。例如，該等胜肽可使用重組 DNA 技術或化學合成其中之一以合成製備。本發明之胜肽可個別合成，或由 2 個以上胜肽構成之較長的多胜肽。本發明之胜肽較佳為經離析的，亦即，實質上不含其他天然產生之寄主細胞蛋白質及其片段。

【0049】 本發明之胜肽可包括修飾，例如糖基化 (glycosylation)、側鏈氧化或磷酸化；只要此等修飾不破壞此處所述胜肽之生物學活性，即，結合於一 HLA 抗原並誘導 CTL 之能力。其他修飾包括例如引入 D-胺基酸或其他胺基酸擬似物，以增加該等胜肽之血清半衰期。

【0050】 又，本發明可包含篩選胜肽之方法，該胜肽中 1、2 或數個胺基酸經取代，其中該胜肽包含擇自於以下 SEQ ID NO 所構成族群之胺基酸序列 SEQ ID NO 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、80、100、101、110、111、387、112、394、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217 或 223，該方法包含以下步驟：

(a) 確認對於 1、2 或數個胺基酸取代物之整個序列無顯著的序列同源性；

(b) 測量該候選取代物胜肽之 CTL 誘導能力；及

(c)選擇胜肽中 CTL 誘導能力與原本之胜肽相同或更高之胜肽。

【0051】 例如於較佳實施形態，本發明提供用於識別一胜肽之方法，該胜肽具有 CTL 之誘導能力，該 CTL 對抗表現至少 1 種腫瘤關連性抗原之細胞，其中該腫瘤關連性抗原擇自於以下所構成之族群之抗原：CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及 URLC10，該方法包含以下步驟：

(i)提供或產生至少 1 個候選序列，該候選序列藉由將一原始胺基酸序列經過取代、刪除或加成 1、2 或數個胺基酸殘基修飾之胺基酸序列所構成，其中該原始的胺基酸序列擇自於以下 SEQ ID NO 所構成之族群：SEQ ID NO19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、80、100、101、110、111、387、112、394、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217 或 223；

(ii)選擇該候選序列，該候選序列與來自於該腫瘤相關性抗原以外之任何已知人類基因產物的胜肽，不具實質上顯著的同源性；

(iii)使步驟(ii)選出之候選序列所構成之胜肽與抗原呈現細胞接觸；

(iv)使步驟(iii)之該抗原呈現細胞與 T 細胞接觸，以評估該胜肽刺激該 T 細胞之能力；及

(v)識別該胜肽，其 CTL 誘導能力與該原始之胺基酸序列所構成之胜肽為相同或更高。

**【0052】** 較佳地，該胺基酸取代成不同的胺基酸，其中胺基酸側鏈之性質為保守的(稱為保守性胺基酸取代之處理)。胺基酸側鏈之性質的例子，有疏水性胺基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性胺基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、具以下官能基或共同特性之側鏈：一脂肪族側鏈(G、A、V、L、I、P)；含羥基之側鏈(S、T、Y)；含硫原子之側鏈(C、M)；含羧酸及醯胺之側鏈(D、N、E、Q)；含鹼之側鏈(R、K、H)；及含芳香族之側鏈(H、F、Y、W)。注意到，括號內之字母代表胺基酸之單字母代碼。於本發明，實質上顯著的同源性，係指與欲比較之一已知人類基因具有，例如高於 90%，較佳為 95%，更佳為 99%或 100%之相同性。

**【0053】** 本發明之胜肽可製備成組合物，包括二種以上本發明之胜肽，以供使用於與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病例如癌症的疫苗，此種疫苗在體內會誘導 CTL。考慮之癌症包括但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。該等胜肽可以為混合物(cocktail)或使用標準技術彼此接合。例如，該等胜肽可表現成單一多胜肽序列。該等組合之胜肽，可為相同或不同。

**【0054】** 藉由投予本發明之胜肽，該等胜肽以高密度呈現在抗原呈現細胞之 HLA 抗原上，進而誘導 CTL，該 CTL 對於由呈現之胜肽與該 HLA 抗原所成複合體專一性反應。或者，

可將藉由從個體移除樹突細胞所得到，在細胞表面上具有經固定化之本發明胜肽的抗原呈現細胞，經本發明之胜肽刺激。再度投予此等細胞至各個個體，會誘導 CTL，並因此增加對於標靶細胞之侵犯性。

**【0055】** 更具體而言，本發明提供一種藥物，用於治療及/或預防與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病例如癌症之增生、轉移等，該藥物包括一或多種本發明胜肽，或編碼為該等胜肽之多核苷酸。本發明之該等胜肽或多核苷酸，在治療與 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病例如癌症方面尤為有用。考慮之癌症包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。

**【0056】** 本發明之胜肽可以習知的配方方法配方為藥學組合物，直接投予給一個體。於此情形，除了本發明之胜肽，可適當包括額外的擔體、賦形劑等通常用於藥物的物質而無特別限制。本發明之免疫原性組合物，可用於治療及預防與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病，*例如癌症*。考慮之癌症，包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、

腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。

**【0057】** 用於治療及/或預防與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病例如癌症之免疫原性組合物，包括 1 種以上本發明之胜肽作為有效成分，並可更包括一佐劑，以使得有效地建立細胞性免疫。或者，該等可以與其他有效成分，例如抗癌藥劑一起投予。

**【0058】** 考慮之癌症包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。適當之配方，包括顆粒劑。適當佐劑，敘述於以下文獻 (Johnson AG. (1994) Clin. Microbiol. Rev., 7: 277-89.)。

**【0059】** 佐劑例如包括，但不限於：磷酸鋁、氫氧化鋁及明礬。再者，可便利地使用：微脂體配方；顆粒劑配方，其中藥物結合於直徑數  $\mu\text{m}$  之小珠；以及液體結合於胜肽之配方。投予方法可為口服、皮內、皮下、靜脈內注射等，且可包括全身性投予或局部投予到標靶腫瘤之附近。

**【0060】** 本發明胜肽之劑量，可依照欲治療之疾病、病患年齡、體重、投予方法等而適當調整。劑量通常為 0.001mg 至 1000mg，較佳為 0.01mg 至 100mg，更佳為 0.1mg 至 10mg，較佳為數天至數個月投予 1 次，熟悉此項技藝之人士可以輕易地選擇適當劑量及投予方法，且選擇與最適化此等參數乃例行技巧。

【0061】 本發明尚提供稱爲外吐小體(exosome)之胞內小囊，其在表面上呈現由本發明之胜肽及 HLA 抗原形成之複合體。外吐小體可藉由例如使用國際公開號平 11-510507 日文翻譯版及 2000-512161 中詳述之方法製備，較佳爲使用得自於治療及/或預防之個體的抗原呈現細胞來製備。本發明之外吐小體，可接種作爲癌疫苗，類似於本發明之胜肽。

【0062】 使用之 HLA 抗原類型，必需符合需要治療及/或預防之個體之 HLA 抗原類型。例如，於日本人族群，HLA-A24 或 HLA-A2 常會是適合的，尤其是 HLA-A2402 或 HLA-A0201 更爲適合。

【0063】 於一些實施形態，本發明之疫苗組合物，包括會使細胞毒性 T 淋巴球初始化(prime)之成分。脂質已被識別爲能在體內使 CTL 對抗病毒性抗原初始化的物質。例如棕櫚酸殘基可附著於離胺酸殘基之  $\epsilon$ -及  $\alpha$ -胺基，並連接於本發明之免疫原性胜肽。接著該脂質化胜肽可直接投予到小粒或微粒，包入微脂體中或於佐劑中乳化。作爲其他脂質初始化的 CTL 反應，可使用 E. coli 脂蛋白，例如三棕櫚醯基-S-甘油半胱胺酸基絲胺酸-絲胺酸(P3CSS)共價鍵結於適當胜肽，來初始化的 CTL(參見例如 Deres K, et al., (1989) Nature 342: 561-4.)。

【0064】 本發明之免疫原性組合物，亦可包括編碼爲此處一種以上所揭露之免疫原性胜肽的核酸。參見例如 Wolff JA *et al.*, (1990) Science 247: 1465-8；美國專利號碼 5,580,859；5,589,466；5,804,566；5,739,118；5,736,524；5,679,647；及 WO 98/04720。DNA 類傳遞技術，例如包括"裸露的 DNA"、促

進性(bupivacaine、聚合物、胜肽媒介)傳遞、陽離子性脂質複合體，及微粒媒介("基因槍")或壓力媒介的傳遞(見例如美國專利號碼 5,922,687)。

**【0065】** 本發明之免疫原性胜肽亦可由病毒或細菌性載體表現。適當之表現載體，例如，包括減毒的病毒寄主，例如牛痘或雞痘病毒。此方法涉及使用牛痘病毒，例如作為一載體以表現編碼為該胜肽之核苷酸序列。於引入到寄主中時，該重組牛痘病毒表現該免疫原性胜肽，並引發免疫反應。有用於免疫實驗步驟中的牛痘載體及方法，敘述於例如美國專利號碼 4,722,848。其他適當載體為 BCG(Bacille Calmette Guerin)。BCG 載體敘述於 Stover CK, *et al.*, (1991) *Nature* 351: 456-60。許多的其他載體對於治療性投予或免疫為有用，例如腺病毒及腺病毒相關病毒載體、反轉錄病毒載體、傷寒沙門氏菌載體、去毒炭疽毒素載體等，為此技術領域中已知的。參見例如 Shata MT, *et al.*, (2000) *Mol. Med. Today* 6: 66-71; Shedlock DJ and Weiner DB., *et al.*, (2000) *J. Leukoc. Biol.* 68: 793-806；及 Hipp JD, *et al.*, (2000) *In Vivo* 14: 571-85。

**【0066】** 本發明更提供誘導抗原呈現細胞之方法，係使用一種以上本發明之胜肽。該抗原呈現細胞可藉由從周邊血液單核球誘導樹突細胞，然後使該等與 1 種以上本發明之胜肽，於體外(*in vitro*)、體外(*ex vivo*)或體內(*in vivo*)接觸(刺激)。當本發明之胜肽被投予至此等個體中，具固定化有本發明胜肽之抗原呈現細胞，在該個體之體內被誘導。或者，於將本發明胜肽固定化於該抗原呈現細胞後，可將該細胞對於該個體投予以作

爲一疫苗。例如體外(*ex vivo*)投予可包括以下步驟：

a：由一個體收集抗原呈現細胞，以及

b：使步驟 a 之該抗原呈現細胞接觸本發明胜肽。

**【0067】** 或者，依照本發明，提供將本發明之胜肽使用於製造一藥學組合物之用途，該藥學組合物誘導抗原呈現細胞。再者，本發明更提供將本發明胜肽供誘導抗原呈現細胞。步驟 b 得到之該抗原呈現細胞，可投予給該個體作爲一疫苗。

**【0068】** 本發明更提供一種誘導抗原呈現細胞之方法，該抗原呈現細胞具高水平的細胞毒性 T 細胞誘導能力，其中，該方法包括以下步驟：於體外將編碼爲 1 種以上本發明之胜肽之多核苷酸所構成之基因轉移至抗原呈現細胞。該被導入之基因可爲 DNA 或 RNA 形式。關於導入方法，無特別限制，可使用各種習知在此領域實施的方法，例如可適當使用，脂質轉染(lipofection)、電穿孔(electroporation)及磷酸鈣法。更具體而言，轉染(transfection)可依照以下所述方法實施 Reeves ME, *et al.*, (1996) *Cancer Res.*, 56: 5672-7.; Butterfield LH, *et al.*, (1998) *J. Immunol.*, 161: 5607-13.; Boczkowski D, *et al.*, (1996) *J. Exp. Med.*, 184: 465-72；國際公開 2000-509281 號日文翻譯版。藉由將基因轉移到抗原呈現細胞中，該基因於細胞中經歷轉錄、轉譯等，且然後得到的蛋白質經第 I 或 II 類 MHC 處理，並經由一呈現路徑來呈現部分胜肽。

**【0069】** 本發明尚提供誘導 CTL 之方法，係使用 1 種以上本發明之胜肽。當將本發明之胜肽投予至一個體中，於該個體之體內誘導 CTL，且標靶於腫瘤組織中表現 *CDH3*、*EPHA4*、



*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 之細胞，例如癌細胞，的免疫系統強度，可因此增強。

**【0070】** 考慮之癌症，包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。或者，本發明之胜肽可使用在體外 (*ex vivo*) 治療方法之情境，其中，由個體衍生之抗原呈現細胞及 CD8 陽性細胞或者周邊血液單核白血球，與 1 種以上本發明之胜肽於體外接觸 (受刺激)，於誘導 CTL 後，使該細胞返回到該個體。例如，該方法包括以下步驟：

- a：從一個體收集抗原呈現細胞，
- b：使步驟 a 之該抗原呈現細胞接觸本發明胜肽，
- c：將步驟 b 之該抗原呈現細胞與 CD8<sup>+</sup>T 細胞混合，並共同培養，以誘導細胞毒性 T 細胞；及
- d：從步驟 c 之共同培養物，收集 CD8<sup>+</sup> T 細胞。

**【0071】** 或者，依照本發明，提供使用本發明之胜肽於製造一藥學組合物之用途，該藥學組合物誘導 CTL。又，本發明尚提供將本發明胜肽供誘導 CTL。於步驟 d 得到之具細胞毒性活性之 CD8<sup>+</sup> T 細胞，可對於該個體投予以作為一疫苗。

**【0072】** 本發明更提供經離析之細胞毒性 T 細胞，係使用本發明之胜肽所誘導。該細胞毒性 T 細胞，經以呈現一種以上本發明胜肽之抗原呈現細胞刺激而誘導，且較佳為來自於作為治療及/或預防標靶之個體者，且可以單獨投予或與其他藥物

一起投予，其他藥物包括一種以上本發明之胜肽或具抗腫瘤活性之外吐小體。得到之細胞毒性 T 細胞專一性地對抗呈現本發明胜肽之標靶細胞，或較佳為與用於誘導之胜肽為相同之胜肽。該標靶細胞可為內生性表現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 之細胞，或經過 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 基因轉染之細胞。於細胞表面呈現本發明胜肽之細胞，由於以此等胜肽刺激，亦可成為受攻擊之個體。

【0073】 本發明更提供抗原呈現細胞，該抗原呈現細胞呈現由 HLA 抗原及一種以上本發明之胜肽所形成之複合體。該抗原呈現細胞，係藉由與本發明之胜肽或編碼為此等胜肽之核苷酸接觸而得到，且較佳為來自於成為治療及/或預防標靶之個體，且可單獨投予或與其他藥物一起投予作為疫苗，該其他藥物包括本發明之胜肽、外吐小體或細胞毒性 T 細胞。

【0074】 本發明尚提供一種組合物，包含編碼為一多胜肽之核酸，該多胜肽能形成 T 細胞受體 (TCR) 之次單元，並提供使用該組合物之方法。該 TCR 次單元具形成 TCR 之能力，該 TCR 賦予 T 細胞針對呈現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 之腫瘤細胞的專一性。藉由使用該技術領域中已知方法，可以識別出經以 1 種以上本發明之胜肽誘導之 CTL 之 TCR 次單元的  $\alpha$ -及  $\beta$  鏈核酸 (WO2007/032255 and Morgan et al., J Immunol, 171, 3288(2003))。該衍生性 TCR 較佳為以高親合性結合至展現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、

TTK 或 URLC10 胜肽之標靶細胞，且隨意地媒介於體內及體外有效地殺死呈現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 胜肽之標靶細胞。

【0075】 編碼為該 TCR 次單元之核酸，可以被導入至適當載體，例如反轉錄病毒載體。此等載體為此技術領域中為人所熟知的。該核酸或含該核酸之載體，通常可以轉移到一 T 細胞內，該 T 細胞較佳為來自於一病患。有利地，本發明提供一種現成的組合物，容許快速修飾病患本身的 T 細胞(或其他哺乳動物之 T 細胞)，以快速且輕易地產生經修飾之具優異癌細胞殺死性質之 T 細胞。

【0076】 並且，本發明提供 CTL，係藉由以編碼為該 TCR 次單元多胜肽之核酸轉導(transduction)而製備，該 TCR 次單元與 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 胜肽例如 HLA-A24 或 HLA-A2 情境之 SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 結合。該經轉導之 CTL，能於體內導引(homing)癌細胞，並使用為人所熟知的體外培養方法擴大族群(例如，Kawakami et al., J Immunol., 142, 3452-3461(1989))。本發明之 T 細胞可用於形成一免疫原性組合物，該免疫原性組合物在治療或預防需要治療或保護之病患中之癌症為有用(WO2006/031221)。

【0077】 本發明情境中，用語“疫苗”(亦稱為免疫原性組合物)，係指當接種至動物時，會誘導抗腫瘤免疫或抑制癌症之物質。依照本發明，具 SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、80、100、101、110、111、387、112、394、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217 或 223 之胺基酸序列的多胜肽，被提議為 HLA-A24 限制抗原決定基胜肽，且 SEQ ID NO: 376、379、114、116、117、121、227、228、233、254、271、272 或 288 之胺基酸序列的多胜肽，被提議為 HLA-A2 限制抗原決定基胜肽，可對抗於表現誘導 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之細胞，例如表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之癌細胞，誘導有效能且專一性之免疫反應。所考慮之癌症包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。

【0078】 因此，本發明更包含誘導抗腫瘤免疫之方法，係使用具有 SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 之胺基酸序列的多胜肽或其

變異體(亦即，包括 1、2 或數個(至多 5 個)胺基酸取代、刪除或加成)。一般而言，抗腫瘤免疫包括如下的免疫反應：

-誘導對抗腫瘤之細胞毒性淋巴球，該腫瘤包含表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之細胞。

-誘導認識腫瘤之抗體，該腫瘤包含表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之細胞。

-誘導抗腫瘤之細胞介素生產。

**【0079】** 因此，當某一胜肽於接種至一動物時誘導任一此等的免疫反應，該胜肽決定具抗腫瘤免疫誘導作用。以一胜肽誘導抗腫瘤免疫，可藉由在體內或體外觀察寄主中的免疫系統對抗該胜肽來偵測。

**【0080】** 例如，用於偵測誘導細胞毒性 T 淋巴球之方法乃為人熟知。進入活體之外來物質，藉由抗原呈現細胞(APC)之作用，而呈現給 T 細胞及 B 細胞。回應於以抗原專一性方式由 APC 所呈現之該抗原的 T 細胞，由於被該抗原刺激，而分化為細胞毒性 T 細胞(亦稱為細胞毒性 T 淋巴球或 CTL)，然後增生；此過程在此稱為 T 細胞之“活化”。因此，某一胜肽所誘導之 CTL，可藉由將該胜肽以 APC 呈現給一 T 細胞，並偵測 CTL 之誘導，來評估。再者，APC 具活化 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、巨噬體、嗜酸性球及 NK 細胞之作用，因為 CD4+ T 細胞在抗腫瘤免疫亦為重要的，因此該胜肽之抗腫瘤免疫誘導作用，可使用此等細胞之活化作用作為指標以評估。

ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病，例如癌症。對抗或預防發生相關於過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病例如癌症的療法，可包括抑制表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之細胞，例如癌細胞生長、使此等細胞衰退，及抑制出現此等細胞，例如癌細胞。降低具相關於 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病例如癌症之個體的死亡率、降低血液中之疾病標記、緩和與此疾病伴隨而生之可偵測到的症狀等，亦包括在此疾病，例如，癌症之治療或預防。此種治療及預防效果較佳為統計上顯著的，例如觀察之顯著水準 5%以下，其中一疫苗對抗相關於 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病例如癌症之該治療或預防效果，係與一未經疫苗投予之對照組比較。例如，可使用學生氏 t 檢定 (Student's t-test)、Mann-Whitney U-檢定，或 ANOVA，來決定統計上之顯著性。

**【0087】** 本發明提供治療或預防相關於過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病，例如癌症之方法，該治療化合物或組合物亦可對於罹患或有風險(易罹患)發展為該疾病之個體，預防性或治療性地投予。這些個體可使用標準的臨床方法識別。於本發明之內容，預防性投予係發生在疾病之明顯臨床症狀顯現前，以使得一疾病或病症能被預防或延緩進展。於醫藥領域

中，用語“預防”包含降低死亡率負擔或因疾病而發病的任意活性。預防可發生於初期、次期及第三級預防層級。雖然初期的預防會防止疾病發生，但是次期及第三層級之預防包含旨在預防疾病進展及顯現症狀，並且藉由使功能回復以降低已產生之疾病的負面影響，並降低疾病相關併發症。

**【0088】** 於癌症治療領域，用語“有效”，係指一治療導致於一個體中之癌症尺寸、盛行性或轉移可能性降低。當將一治療預防性地實施時，“有效”意指該治療延遲或預防發生癌症或減輕癌症之臨床症狀。對於癌症之評量可使用標準的臨床實驗步驟。再者，一治療之有效性，可以任何已知用於診斷或治療癌症之相關方法判定。例如，癌症可利用組織病理學診斷，或識別異常症狀來診斷。

**【0089】** 具免疫學活性之上述胜肽，或編碼為此一胜肽之多核苷酸或載體，可以與佐劑組合。佐劑係指一種當與具免疫學活性之胜肽一起(或依序)投予時，增進對抗該胜肽之免疫反應之化合物。例示之適當佐劑包括霍亂毒素、沙門氏桿菌毒素、明礬等，但不限定於此。

**【0090】** 再者，上述具免疫活性之胜肽，或編碼此胜肽之聚核苷酸或載體可與一藥學上可接受的擔體適當組合。此種擔體之例有：無菌水、生理鹽液、磷酸緩衝液、培養液等。再者，該疫苗可視需要包括安定劑、懸浮液、保存劑、界面活性劑等。該疫苗係全身性投予或局部投予。疫苗投予可利用單一投予或以追加多次投予實施。

**【0091】** 當使用 APC 或 CTL 作為本發明之疫苗，可以利用

例如體外(*ex vivo*)方法，治療或預防相關於過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病，例如癌症。更具體而言，收集接受治療或預防之個體的 PBMC，於體外與本發明之胜肽接觸。於誘導 APC 或 CTL 後，可將該細胞對於該個體投予。APC 亦可藉由於體外導入編碼為該胜肽之一載體而誘導。於體外誘導之 APC 或 CTL，可在投予前經選殖。藉由選殖具損害標靶細胞之高活性的細胞並使生長，可以更為有效地實施細胞免疫療法。再者，以此方式所離析之 APC 及 CTL，可以用在細胞免疫療法，不僅是針對得到該細胞之個體，亦可以對抗於其他個體中相似類型的疾病。

**【0092】** 本發明之態樣將於以下實施例敘述，此等實施例僅用於說明本發明並協助該技術領域中具有通常知識者製作及使用本發明。這些實施例絕非用來限制本發明範圍。

**【0093】** 雖然與此處所述方法及材料類似或均等者，可用在實施或測試本發明，但以下將敘述適當的方法及材料。

#### 實施例

**【0094】** 以下，本發明將由下列實施例例示但非限制。然而，此處所述材料、方法等，僅係說明本發明態樣，而絕非意欲限制本發明範圍。就其本身而論，與此處所述方法及材料類似或均等者，可用在實施或測試本發明。

#### 材料及方法

##### **【0095】** 細胞株

A24-LCL 細胞 (HLA-A24)、人類 B 淋巴母細胞



(B-lymphoblastoid)細胞株，係藉由以 Epstein-bar 病毒轉型得到。T2 細胞、COS7、A498、Caki-2 及 HEK 293 購自於 ATCC。Caki-1 及 MIAPaca-2 購自於 JCRB。PK-45P、PK-59、TE-5 及 TE-6 購自於 TKG。293T 購自於 GenHunter。

**【0096】** 衍生自 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10* 之候選胜肽選擇

**【0097】** 以結合預測軟體“BIMAS”(http://bimas.dcrct.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken\_parker\_comboform)(Parker KC, *et al.*, (1994) *J Immunol.*; 152(1): 163-75.; Kuzushima K, *et al.*, (2001) *Blood.*; 98(6): 1872-81.)，預測會與 HLA-A\*2402 或 HLA-A\*0201 分子結合之衍生自 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 之 9-mer 及 10-mer 胜肽。此等胜肽係由 Sigma(Sapporo, Japan)依照標準固相合成法合成，並經反相 HPLC 純化。純度(>90%)及該胜肽同一性，以分析性 HPLC 及質譜分析決定。胜肽溶解於二甲基亞砜(DMSO)，濃度 20mg/ml，並保存於攝氏-80 度。

**【0098】** 體外 CTL 誘導

使用單核球衍生之樹突細胞作為抗原呈現細胞，以誘導對抗呈現在 HLA 上的胜肽的 CTL 反應。DC 以另敘方式於體外產生(Nukaya I *et al.*, (1999) *Int. J. Cancer* 80, 92-7., Tsai V *et al.*, (1997) *J. Immunol* 158: 1796-802.)。簡言之，將以 Ficoll-Plaque(Pharmacia)溶液從正常自願者(HLA-A\*2402 及 / 或 HLA-A\*0201)分離之周邊血液單核細胞(PBMC)，藉由附著於塑膠培養皿(Becton Dickinson)分離，以便得到單核球部分。

將該單核球富化的族群於存在 1000U/ml GM-CSF(Genzyme)及 1000U/ml IL-4(Genzyme)，培養於含 2%經熱失活的從自身取得的血清(AS)的 AIM-V 培養基(Invitrogen)。培養 7 日後，將細胞激素-產生之 DC，於存在  $\beta$ 2-微球蛋白 3mcg/ml，在 AIM-V 培養基中，於 20°C 加以合成胜肽 20mcg/ml 脈衝 4 小時。此等經胜肽脈衝之 DC 接著以絲裂黴素 C(MMC)(30mcg/ml，30 分鐘)失活，並與自身取得之 CD8<sup>+</sup> T 細胞以 1:20 比例混合，該 CD8<sup>+</sup>T 細胞係使用 Dynabeads M-450 CD8(Dynal)及 DETACHa BEAD<sup>TM</sup>(Dynal)以陽性選擇得到。此等培養物被放於 48-井盤(Corning)；各井於 AIM-V/2% AS 0.5ml 中包含  $1.5 \times 10^4$  經胜肽脈衝的 DC、 $3 \times 10^5$  CD8<sup>+</sup> T 細胞及 10ng/ml 的 IL-7(Genzyme)。3 日後，將此等培養物補充 IL-2(CHIRON)至最終濃度 20IU/ml。於第 7 及 14 天，將 T 細胞再以該經胜肽脈衝的自身取得的 DC 刺激。DC 各次以與上述相同的程序製備。於第 21 天第 3 回合的胜肽刺激後，測試對抗經胜肽脈衝之 A24LCL 細胞或 T2 細胞之 CTL 活性。

#### 【0099】 CTL 擴大族群(*expansion*)程序

使 CTL 於培養物中使用類似於 Riddell, et al. (Walter et al., N Engl J Med 333(16): 1038-44, 1995; Riddell et al., Nat Med 2(2): 216-23, 1996 Feb)所述方法擴大族群。將總共  $5 \times 10^4$  CTL 及 2 種人類 B-淋巴母細胞株再懸浮於 AIM-V/5% AS 25ml，於存在 40ng/ml 抗 CD3 之單株抗體(Pharmingen)，以 MMC 失活。開始培養 1 天後，添加 120IU/ml 的 IL-2 至培養物中。在第 5、8 及 11 天，於培養物中加入含 30IU/ml IL-2 的

新鮮的 AIM-V/5% AS。

**【0100】 建立 CTL 選殖體**

製作稀釋物，使於 96 圓底的微滴定盤 (Nalge Nunc International) 成 0.3、1 及 3 CTL/井。將 CTL 與 2 種人類 B-淋巴母細胞細胞株  $7 \times 10^4$  細胞/井、30ng/ml 之抗 CD3 抗體，及 125U/ml of IL-2，於總共 150 $\mu$ l/井之含 5%AS 之 AIM-V 一起培養。將 50 $\mu$ l/井的 IL-2 於 10 天添加至培養基中，以使得 IL-2 最終濃度成爲 125U/ml。於第 14 天測定 CTL 之 CTL 活性，並使用與上述相同方法將 CTL 選殖體族群擴大。

**【0101】 專一性的 CTL 活性**

爲了檢查專一性 CTL 活性，實施 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗及 IFN- $\gamma$  ELISA。

**【0102】** 簡言之，製備經胜肽脈衝的 A24-LCL、T2 細胞 ( $1 \times 10^4$ /井)，作爲刺激子細胞。使用在 48 井培養細胞或經極限稀釋的 CTL 選殖體，作爲回應子細胞。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗及 IFN- $\gamma$  ELISA，依照製造程序實施。

**【0103】 建立強制表現標靶細胞基因及 HLA-A02 或 HLA-A24 其中之一或兩者之細胞**

將編碼爲標靶基因或或 HLA-A02 或 HLA-A24 之開放讀取框的 cDNA，以 PCR 放大。將經 PCR 放大之產物，選殖到 pcDNA3.1 myc-His 載體 (Invitrogen) 中。使用 lipofectamine (Invitrogen)，依照製造商建議之程序，將此質體轉染進入標靶細胞、HLA-A02 及 HLA-A24-無效 (null) 之正常人類細胞株 COS7 或 293T。或者，使用 Gene Pulser II (Biorad)，

利用電穿孔法將包含此等標靶基因之質體轉染到 A24-LCL 內。簡言之，於 140V 及 1000 $\mu$ F，將 2.5x10<sup>6</sup> A24-LCL 細胞以 10mcg 質體施加脈衝。轉染後 2 天，將經轉染的細胞以細胞游離溶液 (Cell dissociation solution) 處理，並使用於 CTL 活性試驗作為標靶細胞。

#### 【0104】 細胞毒性試驗

細胞毒性活性係藉由 4 小時 <sup>51</sup>Cr 釋放試驗評量。將標靶細胞以濃度 20 $\mu$ g/mL 之胍肽脈衝隔夜。將標靶細胞於 37°C 以 100 $\mu$ Ci 的 Na<sub>2</sub><sup>51</sup>CrO<sub>4</sub> 標定 1 小時，然後以 RPMI 1640 清洗 3 次。將標靶細胞 (1 x 10<sup>4</sup>/100 micro L) 及各種數目之效應子細胞 100 $\mu$ l，總共體積 200 $\mu$ l，放置於一圓底的 96 井微滴定盤 (Corning)，並於 37°C 培養於 CO<sub>2</sub> 培養箱 4 小時。培養後，從各井收集上清 100 $\mu$ l，並使用蓋氏計數器測量放射性活性。自發釋放乃於不存在效應子細胞下，於培養基中來自於標靶細胞之放射性活性，最大釋放乃於 1M HCl 時，來自於標靶細胞之放射性活性。

【0105】 專一性細胞毒性百分比 (percentage of specific cytotoxicity)，以如下式計算而決定：

專一性溶解 (specific lysis)% = [(實驗釋放 - 自發釋放) / (最大釋放 - 自發釋放)] x 100。

結果

【0106】 於癌症中 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10* 的表現增進

【0107】 使用 cDNA 微陣列從各種癌症得到之整體基因表

現概況資料，顯示以下基因之表現升高。

*CDH3*(GenBank Accession No. NM\_001793; SEQ ID NO1、2)、  
*EPHA4*(GenBank Accession No. L36645; SEQ ID NO3、4)、  
*ECT2*(GenBank Accession No. AY376439; SEQ ID NO5、6)、  
*HIG2*(GenBank Accession No. NM\_013332; SEQ ID NO7、8)、  
*INHBB*(GenBank Accession No. NM\_002193; SEQ ID NO9、10)、  
*KIF20A*(GenBank Accession No. NM\_005733; SEQ ID NO11、  
12)、  
*KNTC2*(GenBank Accession No. AF017790; SEQ ID NO13、14)、  
*TTK*(GenBank Accession No. NM\_003318; SEQ ID NO15、16)  
及  
*URLC10*(GenBank Accession No. NM\_017527; SEQ ID NO17、  
18)

【0108】 *CDH3* 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

- 34 例膀胱癌中有 26 例、
- 19 例子宮頸癌有 17 例、
- 19 例膽管細胞癌中有 19 例、
- 34 例大腸直腸癌中有 30 例、
- 21 例子宮內膜異位症中有 20 例、
- 20 例胃癌中有 13 例、
- 8 例瀰漫型胃癌中有 7 例、
- 37 例 NSCLC 中有 36 例、
- 16 例胰臟癌中有 16 例、

21 例軟組織腫瘤中有 21 例，以及

10 例睪丸癌中有 10 例

**【0109】** *EPHA4* 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

34 例膀胱癌中有 14 例、

14 例子宮頸癌中有 8 例、

25 例膽管細胞癌中有 10 例、

15 例子宮內膜異位症中有 5 例、

8 例瀰漫型胃癌中有 5 例、

5 例卵巢癌中有 5 例、

14 例胰臟癌中有 14 例、

51 例前列腺癌中有 20 例，以及

23 例軟組織腫瘤中有 14 例

**【0110】** *ECT2* 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

19 例膀胱癌中有 17 例、

12 例乳癌中有 5 例、

14 例子宮頸癌中有 14 例、

13 例膽管細胞癌中有 13 例、

5 例 CML 中有 5 例、

8 例大腸直腸癌中有 7 例、

16 例食道癌中有 12 例、

16 例 NSCLC 中有 6 例、

10 例淋巴癌中有 8 例、

1 例胰臟癌中有 1 例、  
13 例前列腺癌中有 10 例、  
6 例腎癌中有 3 例，以及  
13 例 SCLC 癌中有 12 例

**【0111】** *HIG2* 表現在 20 例腎癌中有 19 例，及 9 例軟組織腫瘤中有 7 例，相較於對應的正常組織為有效地升高。

**【0112】** *INHBB* 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

21 例膽管細胞癌中有 10 例、  
12 例食道癌中有 12 例、  
13 例 NSCLC 中有 10 例、  
24 例中之腎癌有 22 例、  
14 例 SCLC 癌中有 8 例，  
49 例軟組織腫瘤中有 45 例

**【0113】** *KIF20A* 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

31 例膀胱癌中有 31 例、  
61 例乳癌中有 38 例、  
11 例膽管細胞癌中有 10 例、  
19 例食道癌中有 7 例、  
22 例 NSCLC 中有 21 例、  
6 例卵巢癌中有 6 例、  
36 例前列腺癌中有 17 例、  
11 例腎癌中有 6 例，以及

15 例 SCLC 中有 15 例

**【0114】** KNTC2 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

32 例膀胱癌中有 30 例、

56 例乳癌中有 47 例、

10 例子宮頸癌中有 10 例、

22 例膽管細胞癌中有 16 例、

37 例 CML 中有 7 例、

10 例大腸直腸癌中有 3 例、

46 例食道癌中有 11 例、

19 例 NSCLC 中有 15 例、

8 例淋巴癌中有 7 例、

24 例骨肉瘤中有 20 例、

5 例卵巢癌中有 3 例、

2 例胰臟癌中有 2 例、

37 例前列腺癌中有 15 例、

19 例腎癌中有 14 例、

15 例 SCLC 中有 15 例，以及

59 例軟組織腫瘤中有 40 例

**【0115】** TTK 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

27 例膀胱癌中有 27 例、

30 例乳癌中有 25 例、

16 例子宮頸癌中有 15 例、



10 例膽管細胞癌中有 10 例、  
7 例 CML 中有 5 例、  
10 例大腸直腸癌中有 6 例、  
44 例食道癌中有 24 例、  
15 例肝癌中有 8 例、  
12 例 NSCLC 中有 12 例、  
6 例淋巴癌中有 6 例、  
16 例骨原細胞瘤中有 13 例、  
17 例前列腺癌中有 12 例、  
15 例 SCLC 中有 15 例，以及  
33 例軟組織腫瘤中有 16 例

**【0116】** URLC10 表現在以下癌症中，相較於對應的正常組織為有效地升高。

29 例膀胱癌中有 29 例、  
16 例子宮頸癌中有 15 例、  
7 例膽管細胞癌中有 7 例、  
19 例食道癌中有 7 例、  
3 例胃癌中有 3 例、  
27 例 NSCLC 中有 24 例、  
19 例骨肉瘤中有 15 例、  
5 例胰臟癌中有 4 例、  
43 例軟組織腫瘤中有 33 例

**【0117】**

表 1 相較於正常的對應組織，在癌化組織中觀察到 *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 表現上調之案例比率

	CDH3	EPHA4	ECT2	HIG2	INHBB
膀胱癌	26/34	14/34	17/19	-	-
乳癌	-	-	5/12	-	-
子宮頸癌	17/19	8/14	14/14	-	-
膽管細胞癌	19/19	10/25	13/13	-	10/21
CML	-	-	5/5	-	-
大腸直腸癌	30/34	-	7/8	-	-
子宮內膜異位症	20/21	5/15	-	-	-
食道癌	-	-	12/16	-	12/12
胃癌	13/20	-	-	-	-
瀰漫性胃癌	7/8	5/8	-	-	-
肝癌	-	-	-	-	-
非小細胞肺癌	36/37	-	6/16	-	10/13
淋巴癌	-	-	8/10	-	-
骨原細胞瘤	-	-	-	-	-
卵巢癌	-	5/5	-	-	-
胰臟癌	16/16	14/14	1/1	-	-
前列腺癌	-	20/51	10/13	-	-
腎癌	-	-	3/6	19/20	22/24
小細胞肺癌	-	-	12/13	-	8/14
軟組織腫瘤	21/21	14/23	-	7/9	45/49
睪丸癌	10/10	-	-	-	-

	KIF20A	KNTC2	TTK	URLC10
膀胱癌	31/31	30/32	27/27	29/29
乳癌	38/61	47/56	25/30	-
子宮頸癌	-	10/10	15/16	15/16
Cholangiocellularcarcinoma	10/11	16/22	10/10	7/7
CML	-	17/37	5/7	-
大腸直腸癌	-	3/10	6/10	-
子宮內膜異位	-	-	-	-
食道癌	7/19	11/46	24/44	7/19
胃癌	-	-	-	3/3
瀰漫型胃癌	-	-	-	-
肝癌	-	-	8/15	-
非小細胞肺癌	21/22	15/19	12/12	24/27
淋巴癌	-	7/8	6/6	-

骨原細胞瘤	-	20/24	13/16	15/19
卵巢癌	-	3/5	-	-
胰臟癌	6/6	2/2	-	4/5
前列腺癌	17/36	15/37	12/17	-
腎癌	6/11	14/19	-	-
小細胞肺癌	15/15	15/15	15/15	-
軟組織腫瘤	-	40/59	16/33	33/43
睪丸癌	-	-	-	-

【0118】 預測衍生自 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 或 *URLC10* 之 *HLA-A24* 或 *HLA-A2* 結合胜肽

【0119】 表 2 依照結合親和性之順序，列出針對於 *CDH3* 之 *HLA-A\*2402* 結合胜肽。表 2A 列出衍生自 *CDH3* 之 9-mer 胜肽，表 2B 列出衍生自 *CDH3* 之 10-mer 胜肽。

【0120】 表 3 依照結合親和性之順序，列出針對於 *EPHA4* 之 *HLA-A\*2402* 及 *HLA-A\*0201* 結合胜肽。表 3A 列出衍生自 *EPHA4* 之 *HLA-A\*2402* 結合 9-mer 胜肽，表 3B 列出衍生自 *EPHA4* 之 *HLA-A\*2402* 結合 10-mer 胜肽，表 3C 列出衍生自 *EPHA4* 之 *HLA-A\*0201* 結合 9-mer 胜肽。

【0121】 表 4 依照結合親和性之順序，列出針對於 *ECT2* 之 *HLA-A\*2402* 結合胜肽。表 4A 列出衍生自 *ECT2* 之 9-mer 胜肽，表 4B 列出衍生自 *ECT2* 之 10-mer 胜肽。

【0122】 表 5 列出針對於 *HIG2* 之 *HLA-A\*2402* 及 *HLA-A\*0201* 結合胜肽，表 5A 列出衍生自 *HIG2* 之 *HLA-A\*2402* 結合 9-mer 胜肽，表 5B 列出衍生自 *HIG2* 之 *HLA-A\*2402* 結合 10-mer 胜肽，表 5C 列出衍生自 *HIG2* 之 *HLA-A\*0201* 結合 9-mer 胜肽，表 5D 列出衍生自 *HIG2* 之 *HLA-A\*0201* 結合

10-mer 胜肽。

【0123】 表 6 列出針對 INHBB 之 HLA-A\*2402 及 HLA-A\*0201 結合胜肽，表 6A 顯示衍生自 INHBB 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽，表 6B 列出衍生自 INHBB 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽，表 6C 列出衍生自 INHBB 之 HLA-A\*0201 結合 9-mer 胜肽，表 6D 列出衍生自 INHBB 之 HLA-A\*0201 結合 10-mer 胜肽。

【0124】 表 7 依照結合親和性之順序，列出針對 KIF20A 之 HLA-A\*2402 結合胜肽。表 7A 列出衍生自 KIF20A 之 9-mer 胜肽，表 7B 列出衍生自 KIF20A 之 10-mer 胜肽。

【0125】 表 8 依照結合親和性之順序，列出針對 KNTC2 之 HLA-A\*2402 結合胜肽。表 8A 列出衍生自 KNTC2 之 9-mer 胜肽，表 8B 列出衍生自 KNTC2 之 10-mer 胜肽。

【0126】 表 9 依照結合親和性之順序，列出針對 TTK 之 HLA-A\*0201 結合胜肽。表 9A 列出衍生自 TTK 之 9-mer 胜肽，表 9B 列出衍生自 TTK 之 10-mer 胜肽。

【0127】 表 10 列出依照結合親和性之順序，針對 URLC10 之 HLA-A\*0201 結合胜肽。表 10A 列出衍生自 URLC10 之 9-mer 胜肽，表 10B 列出衍生自 URLC10 之 10-mer 胜肽。

【0128】 *關於表中用語之解釋及定義*

【0129】 起始位置，代表從 N 末端起算之胺基酸號碼。

【0130】 結合分數，從材料與方法中所述“BIMAS”得出。

【0131】 陽性捐出者數，代表 CD8<sup>+</sup>-T 細胞能藉由以抗原呈現細胞進行體外刺激而誘導專一性的 CTL 的捐出者數。以(陽

性捐出者數/總提供者數)表示。

【0132】 陽性井數，代表能藉由 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗偵測到之專一性 IFN- $\gamma$  生產的井數。可從 1 位提供者製備 4 至 8 井。以(陽性井數/以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗測試之總井數)表示。

【0133】 陽性 CTL 細胞株，代表從陽性井建立之 CTL 細胞株數。CTL 細胞株之產生，係以 ELISA 決定。以(建立之 CTL 細胞株數/以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗測試之陽性井數)表示。

【0134】 無陽性提供者，並不是以無可偵測到的陽性井定義，而是以無建立 CTL 細胞株來決定。

【0135】 表格中以粗體表示之胜肽，具有 T 細胞刺激活性。

【0136】 陽性捐出者數、陽性井數及陽性 CTL 株無資料、“-”，意涵為胜肽以任何因素無法合成。

表 2A 衍生自 *CDH3* 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	胺基酸序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO.
513	IYEVMLAM	37.5	1/3			19
667	LFLLVLLL	36	-	-	-	20
30	VFREAETL	24	0/3	1/22	0/1	21
406	LYVEVTNEA	16.632	1/3			22
332	KYEAHVPEN	16.5	0/3	1/22	0/1	23
180	KYELFGHAV	15	0/3	1/22	0/1	24
85	RSLKERNPL	14.4	0/3	1/22	0/1	25
5	RGPLASLLL	12	0/3	2/22	0/2	26
652	KGGFILPVL	11.2	0/3	0/22	-	27
248	TYNGVVAYS	10.5	0/3	2/22	0/2	28
65	LFSTDNDDF	10	0/3	0/22	-	29
94	KIFPSKRIL	9.6	0/1	0/8	-	306
221	RGSVLEGVL	9.6	0/1	0/8	-	307
668	FLLVLLLL	8.4	-	-	-	308
754	IGNFIIENL	8.4	-	-	-	309
311	TAVAVVEIL	8.4	0/1	0/8	-	310
557	NQSPVRQVL	8.064	0/1	0/8	-	311

611	KQDTYDVHL	8	0/1	0/8	-	312
781	DYEGSGSDA	7.5	0/1	0/8	-	313
165	GWLLLNKPL	7.2	0/1	0/8	-	314
656	ILPVLGAVL	7.2	0/1	0/8	-	315
770	TAPPYDTLL	7.2	0/1	0/8	-	316
602	VVLSLKKFL	7.2	0/1	0/8	-	317
665	ALLFLLVL	7.2	-	-	-	318
410	VTNEAPFVL	7.2	0/1	0/8	-	319
662	AVLALLFLL	7.2	-	-	-	320
613	DTYDVHLSL	6.72	0/1	0/8	-	321
6	GPLASLLLL	6	0/1	0/8	-	322
564	VLNITDKDL	6	0/1	0/8	-	323
159	AVEKETGWL	6	0/1	0/8	-	324
511	NNIYEVML	6	0/1	0/8	-	325
11	LLLQVCWL	6	-	-	-	326
57	GCPGQEPAL	6	0/1	0/8	-	327
293	EYTLTIQAT	6	0/1	0/8	-	328
79	ETVQERRSL	6	0/1	0/8	-	329
475	SYRILRDPA	6	0/1	0/8	-	330
493	GQVTAVGTL	6	0/1	0/8	-	331
661	GAVLALLFL	6	0/1	0/8	-	332
388	GILTTRKGL	6	0/1	0/8	-	333
382	HPESNQGIL	6	0/1	0/8	-	334
663	VLALLFLLL	5.76	-	-	-	335
598	EGDTVVLSSL	5.6	0/1	0/8	-	336
278	TISVISSGL	5.6	0/1	2/8	0/2	337
659	VLGAVLALL	5.6	0/1	0/8	-	338
811	EWGSRFKKL	5.28	0/1	0/8	-	339
445	KVVEVQEGI	5.04	0/1	0/8	-	340
614	TYDVHLSLS	5	0/1	0/8	-	341
142	FYSITGPGA	5	0/1	0/8	-	342
246	IYTYNGVVA	5	0/1	0/8	-	343

表 2B 衍生自 CDH3 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性并數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
807	DYLNwGSRF	150	1/3			30
248	TYNGvVAYSI	105	0/3	4/22	0/4	31
667	LFLIVLLLL	42	-	-	-	32
397	DfEAKNQHTL	30	0/3	2/22	0/2	33
332	KYEAhVPENA	21	1/3			34

180	KYELFGHAVS	15	0/3	2/22	0/2	35
510	RNNIYEVML	12	0/3	4/22	0/4	36
5	RGPLASLLL	12	0/3	1/22	0/1	37
477	RILRDPAGWL	12	0/3	1/22	0/1	38
556	CNQSPVRQVL	10.08	0/3	2/22	0/2	39
655	FILPvLGAVL	8.64	1/3			344
662	AVLAILFLLL	8.64	-	-	-	345
277	GTISvISSGL	8.4	0/3	0/20	-	346
781	DYEGsGSDAA	7.5	0/3	0/20	-	347
601	TVVLsLKKFL	7.2	0/3	3/20	0/3	348
158	FAVEketGWL	7.2	0/3	0/20	-	349
665	ALLFILLVLL	7.2	-	-	-	350
259	SQEPkDPHDL	7.2	0/3	0/20	-	351
664	LALLfLLLVL	7.2	-	-	-	352
42	GAEQePGQAL	7.2	0/3	1/20	0/1	353
661	GAVLaLLFLL	7.2	-	-	-	354
595	VNEEgDTVVV	7.2	0/2	0/12	-	355
340	NAVGHvEVQRL	7.2	0/2	0/12	-	356
411	TNEApFVLKL	6.6	0/2	0/12	-	357
470	ENQKiSYRIL	6	1/2			358
10	SLLLIQVCWL	6	0/2	1/12	0/1	359
721	GLEArPEVVV	6	0/2	2/12	0/2	360
345	EVQRITVTDL	6	0/2	4/12	0/4	361
2	GLPRgPLASL	6	0/2	3/12	0/3	362
657	LPVLgAVLAL	6	-	-	-	363
563	QVLNiTDKDL	6	0/2	1/12	0/1	364
159	AVEKeTGWLL	6	0/2	2/12	0/2	365
492	SGQVtAVGTL	6	0/2	-	-	366
387	QGILtTRKGL	6	0/2	-	-	367
525	SPPTtGTGTL	6	0/2	2/12	0/2	368
358	NSPAwRATYL	6	0/2	2/12	0/2	369
122	GFPqRLNQL	5.76	0/2	3/12	0/3	370
753	EIGNfIIENL	5.6	0/2	1/12	0/1	371
310	TTAVaVVEIL	5.6	-	-	-	372
246	IYTYnGVVAY	5	0/2	2/12	0/2	373
805	DYDYINEWGS	5	0/2	0/12	-	374

表 3A 衍生自 *EPHA4* 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
97	VYIEIKFTL	504	0/2	1/16	0/1	40

453	RYSVALAWL	400	2/3			41
25	VYPANEVTL	300	0/3	0/22	-	42
384	HYTPQQNGL	288	0/3	1/22	0/1	43
5	FYFALFSCS	288	1/2			44
519	GYGDFSEPL	240	0/3	3/22	0/3	45
869	KFGQIVNML	67.2	1/3			46
777	AYTTRGGKI	55	0/3	1/22	0/1	47
420	KYNPNPDQS	18	1/3			48
749	RNILVNSNL	16.8	0/3	1/22	0/1	49
734	KYLSDMSYV	15	0/3	0/22	-	50
879	KLIRNPNSL	14.4	0/3	0/22	-	51
926	RYKDNFTAA	14.4	0/3	0/22	-	52
834	KAIEEGYRL	14.4	0/3	0/22	-	53
574	KYSKAKQEA	13.2	0/3	0/22	-	54
184	AFQDVGACI	12.6	0/3	1/22	0/1	55
252	WLVPIGNCL	12.096	0/3	0/22	-	56
326	RPPSAPLNL	12	0/3	0/22	-	57
203	KCPLTVRNL	12	0/3	0/22	-	58
360	SYNVVCKKC	11.55	0/3	0/22	-	59

表 3B 衍生自 *EPHA4* 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
25	VYPANEVTLL	300	0/3	0/22	-	60
244	MYCGADGEWL	200	0/3	1/22	0/1	61
657	GYTDKQRRDF	120	0/3	1/22	0/1	62
5	FYFAIFSCLF	100	-	-	-	63
102	KFTLRDCNSL	48	0/3	1/22	0/1	64
818	SYGERPYWDM	30	0/3	2/22	0/2	65
4	IFYFALFSCS	28.8	-	-	-	66
808	SYGIVMWEVM	25	-	-	-	67
630	EFGEVCSGRL	24	0/3	0/22	-	68
420	KYNPNPDQSV	21.6	0/3	0/22	-	69
930	NFTAAGYTTL	20	0/2	0/16	-	70
675	QFDHPNIIHL	20	0/3	0/22	-	71
708	AFLRKNDGRF	15	0/3	0/22	-	72
579	KQEADEEKHL	12	0/3	1/22	0/1	73
727	RGIGSGMKYL	12	0/3	0/22	-	74
96	RVYIEIKFTL	11.2	0/2	1/16	0/1	75
507	SYVFHVRART	10.5	0/3	1/22	0/1	76
251	EWLVPIGNCL	10.08	0/3	0/22	-	77



24	RVYPANEVTL	9.6	1/3			78
699	EYMENGLSLDA	9	0/3	0/22	-	79

表 3C 衍生自 *EPHA4* 之 HLA-A\*0201 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
8	ALFSCLFGI	514.942	-	-	-	375
501	GLNPLTSYV	382.536	1/1			376
12	CLFGICDAV	126.098	0/1	1/5	0/1	377
977	QMHGRMVPV	115.534	0/1	1/5	0/1	378
165	KLNTEIRDV	111.979	1/1			379
252	WLVPIGNCL	98.267	0/1	1/5	0/1	380
879	KLIRNPNSL	74.768	0/1	1/5	0/1	381
559	VVILIAAFV	56.902	-	-	-	382
812	VMWEVMSYG	39.386	0/1	0/5	-	383
728	GIGSGMKYL	37.157	0/1	0/5	-	384
750	NILVNSNLV	35.385	0/1	1/5	0/1	385
937	TTLEAVVHV	33.705	0/1	1/5	0/1	386

表 4A 衍生自 *ECT2* 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
515	TYPFVNFF	216	1/1			80
140	LYCTSMML	200	0/1	0/8	-	81
298	LYVVKQEF	150	0/1	0/8	-	82
435	NYVNILATI	105	0/1	0/8	-	83
773	IYTADPESF	100	0/1	0/8	-	84
110	LYKADCRVI	50	0/1	0/8	-	85
739	SFQMTSDEL	33	0/1	0/8	-	86
504	IFLKYSKDL	30	0/1	0/8	-	87
867	FFERRSHTL	30	0/1	0/8	-	88
178	DFNSKVTHL	30	0/1	0/8	-	89
61	KQEELIKAL	17.28	0/1	0/8	-	90
657	RGEQVTLFL	16.8	0/1	2/8	0/2	91
568	RLPSVALLL	16.8	0/1	0/8	-	92
550	KPECGRQSL	14.4	0/1	0/8	-	93
470	IFGSIPDIF	14	0/1	0/8	-	94
116	RVIGPPVVL	12	0/1	0/8	-	95
507	KYSKDLVKT	11	0/1	0/8	-	96
223	DFYAAVDDF	10	0/1	0/8	-	97

表 4B 衍生自 ECT2 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
322	LYEKaNTPEL	330	0/1	0/8	-	98
435	NYVNiLATII	90	0/1	0/8	-	99
40	SYVEeEMPQI	90	1/1			100
101	DFQDsVFNDL	72.576	1/1			101
866	SFFErRSHTL	24	0/1	0/8	-	102
811	SFSKtPKRAL	20	0/1	1/8	0/1	103
268	KYLPiGDERC	18	0/1	0/8	-	104
84	EFEGiDSPEF	16.5	0/1	1/8	0/1	105
236	KVPPfQDCIL	14.4	0/1	0/8	-	106
728	RPPTeQANVL	14.4	0/1	0/8	-	107
507	KYSKdLVKTY	12	0/1	0/8	-	108
281	VVEEnIVKDL	10.08	0/1	0/8	-	109

表 5A 衍生自 HIG2 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
19	IFVRVMESL	42	1/3			110
22	RVMESLEGL	14.4	1/3			111
8	YLLGVVLT	8.4	1/3			387
7	LYLLGVVLT	7.5	0/2	3/15	0/3	388
23	VMESLEGLL	7.2	0/2	0/16	-	389
9	LLGVVLTLL	5.6	-	-	-	390

表 5B 衍生自 HIG2 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
7	LYLLGVVLT	420	1/3			112
22	RVMESLEGLL	17.28	0/3	4/24	0/4	113
8	YLLGVVLTLL	8.4	-	-	-	391
5	LNLYLLGVVL	7.2	0/2	0/12	-	392
46	LANTEPTKGL	6	0/2	0/14	-	393
18	SIFVRVMESL	5.6	1/2			394

表 5C 衍生自 HIG2 之 HLA-A\*0201 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
8	YLLGVVLT	836.253	1/1			114

13	VLTLISIFV	650.311	0/1	0/12	-	115
15	TLLSIFVRV	488.951	1/1			116
4	VLNLYLLGV	271.948	1/1			117
9	LLGVVLTLL	83.527	0/1	0/12	-	118
22	RVMESLEGL	31.957	0/1	0/12	-	119
6	NLYLLGVVL	28.027	0/1	0/12	-	120

表 5D 衍生自 *HIG2* 之 HLA-A\*0201 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
8	YLLGvVLTL	836.253	1/1			121
12	VVLTILSIFV	210.538	-	-	-	122
29	GLLEsPSPGT	113.047	0/1	0/12	-	123
6	NLYLIGVVLT	54.847	-	-	-	124
4	VLNLYLLGVV	14.495	0/1	0/12	-	125
15	TLLSiFVRVM	13.174	0/1	0/12	-	126
18	SIFVrVMESL	12.248	0/1	0/12	-	127
14	LTLLsIFVRV	11.545	-	-	-	128

表 6A 衍生自 *INHBB* 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
383	LYFDDEYNI	60	0/3	0/20	-	129
238	LFERGERRL	30	0/3	1/19	0/1	130
7	RALGAACL	12	0/3	0/21	-	131
388	EYNIVKRDV	10.5	0/3	0/18	-	132
180	LYLKLLPYV	9	1/2			395
163	ISNEGNQNL	8.64	0/1	0/8	-	396
223	RSGWHTFPL	8	0/1	0/6	-	397
176	ASLWLYLKL	7.92	0/1	0/7	-	398
338	AYLAGVPGS	7.5	0/1	1/7	0/1	399
213	NMVEKRVDL	7.2	0/1	0/8	-	400
102	AMVTALRKL	6.6	0/1	0/8	-	401
250	VQCDSCQEL	6.336	0/1	0/8	-	402
369	NSCCIPTKL	6.16	0/1	0/8	-	403
330	NYCEGSCPA	6	0/1	0/7	-	404
172	FVVQASLWL	6	0/1	0/8	-	405
355	VNQYRMRGL	6	0/1	0/8	-	406
307	QFFIDFRLI	6	0/1	0/7	-	407
14	LLLLAAGWL	6	-	-	-	408
306	QQFFIDFRL	5.6	0/1	0/6	-	409

170	NLFVVQASL	5.6	0/1	0/7	-	410
327	YYGNYCEGS	5	0/1	1/8	0/1	411

表 6B 衍生自 *INHBB* 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
180	LYLKLLPYVL	360	1/3			133
171	LFVVQASLWL	30	-	-	-	134
305	RQQFFIDFRL	16.8	1/3			135
73	DFLEAVKRHI	12.6	0/3	4/20	0/4	136
7	RALGAACLLL	12	1/3			137
273	RPFVVVQARL	11.2	0/3	1/20	0/1	138
338	AYLAGVPGSA	10	0/3	2/20	0/2	139
169	QNLFvVQASL	8.4	0/1	1/6	0/1	412
249	DVQCdSCQEL	7.92	0/1	4/6	0/4	413
173	VVQAsLWLYL	7.2	0/1	0/6	-	414
383	LYFDdEYNIV	7.2	0/1	0/6	-	415
229	FPLTeAIQAL	7.2	0/1	1/6	0/1	416
299	RTNLcCRQQF	7.2	0/1	5/6	0/5	417
101	AAMVtALRKL	6.6	0/1	2/6	0/2	418
368	VNSCcIPTKL	6.16	0/1	2/6	0/2	419
13	CLLLIAAGWL	6	-	-	-	420
354	VVNQyRMRGL	6	0/1	0/6	-	421
150	DGLAsSRVRL	6	0/1	2/6	0/2	422
293	GLECdgRTNL	6	0/1	0/6		423
330	NYCEgSCPAY	6	0/1	1/6	0/1	424
176	ASLWIYLKLL	6	0/1	1/6	0/1	425
212	WNMVeKRVDL	6	1/1			426
74	FLEAvKRHIL	6	0/1	2/6	0/2	427
331	YCEGsCPAYL	6	0/1	1/6	0/1	428
77	AVKRhILSRL	5.6	0/1	1/6	0/1	429
175	QASLwLYLKL	5.28	0/1	2/6	0/2	430
326	GYYGnYCEGS	5	0/1	1/6	0/1	431
159	LYFFiSNEGN	5	0/1	4/6	0/4	432
327	YYGNyCEGSC	5	0/1	1/6	0/1	433

表 6C 衍生自 *INHBB* 之 HLA-A\*0201 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
177	SLWLylKLL	407.808	0/1	0/8		140
14	LLLLAAGWL	96.074	-	-	-	141

170	NLFVVQASL	79.041	0/1	0/8		142
213	NMVEKRVDL	63.256	0/1	0/8		143
172	FVVQASLWL	47.291	0/1	0/8		144
306	QQFFIDFRL	46.48	0/1	0/8		145
281	RLGDSRHRI	42.774	0/1	0/8		146
174	VQASLWLYL	34.427	0/1	0/8		147
257	ELAVVPVFFV	28.69	0/1	1/8	0/1	148
313	RLIGWNDWI	28.116	0/1	1/8	0/1	149
139	RVSEIISFA	22.546	0/1	3/8	0/3	150
151	GLASSRVRL	21.362	0/1	0/8		151
8	ALGAACLLL	21.362	0/1	1/8	0/1	152
250	VQCDCSQEL	15.096	0/1	1/8	0/1	153

表 6D 衍生自 *INHBB* 之 HLA-A\*0201 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
179	WLYLKLLPYV	12951.1	0/1	1/8	0/1	154
301	NLCCRQQFFI	332.806	0/1	0/8		155
237	ALFERGERRL	64.814	0/1	0/8		156
382	MLYFDDEYNI	56.754	0/1	0/8		157
13	CLLLLAAGWL	56.514	-	-	-	158
8	ALGAACLLL	49.134	-	-	-	159
313	RLIGWNDWII	32.081	0/1	0/8		160
173	VVQASLWLYL	29.711	0/1	2/8	0/2	161
256	QELAVVPVFFV	27.521	0/1	0/8		162
162	FISNEGNQNL	13.512	0/1	1/8	0/1	163
305	RQQFFIDFRL	12.562	0/1	0/8		164
362	GLNPGTVNSC	11.426	0/1	0/7		165
85	RLQMRGRPNI	10.433	0/1	1/8	0/1	166
69	RVDGDFLEAV	10.425	0/1	0/8		167

表 7A 衍生自 *KIF20A* 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
308	IYNELLYDL	432	0/2	0/14	-	168
621	MYEEKLNIL	432	0/2	0/14	-	169
67	VYLRVRPLL	420	0/2	0/14	-	170
499	KFSAIASQL	56	0/2	0/14	-	171
304	SFFEIYNEL	44.352	0/2	0/14	-	172
187	IFNSLQGQL	36	0/2	0/14	-	173

305	FFEIYNELL	30	1/2			174
23	MFESTAADL	30	0/2	0/14	-	175
256	SFDSGIAGL	20	0/2	0/14	-	176
298	RFSIWISFF	20	-	-	-	177
383	IFSIRILHL	20	1/2			178
647	KIEELEALL	17.28	0/2	0/14	-	179
625	KLNILKESL	14.4	0/2	0/14	-	180
695	KLQQCKAEL	13.2	0/2	0/14	-	181
726	FTIDVDKKL	11.088	0/2	0/14	-	182
688	QLQEVKAKL	11.088	0/2	0/14	-	183

表 7B 衍生自 *KIF20A* 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
308	IYNEILYDLL	432	0/2	0/14	-	184
182	RSLAIFNSL	24.192	0/2	1/14	0/1	185
304	SFFEiYNELL	24	1/2			186
742	RLLRtELQKL	15.84	0/2	0/14	-	187
739	KNIRILRTEL	15.84	0/2	0/14	-	188
218	RQEE <sub>m</sub> KKLSL	14.4	0/2	2/14	0/2	189
70	RVRPILPSEL	12.672	0/2	0/14	-	190
871	RILRsRRSPL	12	0/2	0/14	-	191
89	RIEN <sub>v</sub> ETLVL	12	0/2	1/14	0/1	192
364	KNQSF <sub>f</sub> ASTHL	12	0/2	0/14	-	193
66	KVYL <sub>r</sub> VRPLL	11.2	1/2			194
60	DSMEk <sub>k</sub> VKVYL	10.08	0/2	0/14	-	195

表 8A 衍生自 *KNTC2* 之 HLA-A\*2402 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
309	KYQAYMSNL	600	1/3			196
457	VYVPLKELL	432	0/3	0/18	-	197
414	EYHKLARKL	264	0/3	0/18	-	198
139	SYELPDTKF	165	0/3	0/18	-	199
629	KYEKKATLI	150	0/3	0/18	-	200
400	KYARGKEAI	100	0/3	1/18	0/1	201
124	DFLKIFTFL	50.4	1/3			202
134	GFLCPSYEL	33	0/3	0/18	-	203
257	LFNVDAFKL	33	0/3	0/18	-	204
242	SFDEMNAEL	26.4	0/3	0/18	-	205
128	IFTFLYGFL	24	0/3	0/18	-	206

146	KFEEEV PRI	18	0/3	1/18	0/1	207
368	RINHERNEL	15.84	0/3	1/18	0/1	208
235	SFMSGADSF	15	0/3	0/18	-	209
154	IFKDLGY PF	14.4	1/3			210
563	EYQLVVQTT	12.6	0/3	0/18	-	211
474	KALNKKMGL	12	0/3	1/18	0/1	212
150	EVPRIFKDL	10.08	1/3			213

表 8B 衍生自 *KNTC2* 之 HLA-A\*2402 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
452	KYRAQVYVPL	560	2/3			214
610	EYEECMSEDL	360	0/3	1/18	0/1	215
360	KYSVADIERI	100	0/3	0/18	-	216
227	DYTIKCYESF	100	1/3			217
146	KFEEEVPRIF	50.4	0/3	0/18	-	218
90	AFIQQCIRQL	30	0/3	0/18	-	219
20	RSQDVNKQGL	17.28	0/3	1/18	0/1	220
501	RTLKEEVQKL	15.84	0/3	0/18	-	221
403	RGKEAIETQL	13.44	0/3	1/18	0/1	222
273	RALNEQIARL	12	1/3			223
563	EYQLVVQTTT	10.5	0/3	3/22	0/3	224
467	ETEEINKAL	10.08	0/3	1/22	0/1	225
541	LLESTVNQGL	10.08	0/3	1/22	0/1	226

表 9A 衍生自 *TTK* 之 HLA-A\*0201 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
462	YMSCFRTPV	878.055	1/1			227
547	KQIYAIKYV	312.218	1/1			228
630	NMLEAVHTI	262.897	0/1	1/8	0/1	229
278	LLNSPDCDV	118.238	0/1	1/8	0/1	230
498	ILATPLQNL	83.527	0/1	0/8	-	231
811	YVLGQLVGL	73.172	0/1	0/8	-	232
719	SLGCILYYM	62.845	1/2			233
670	QMQPDTTSV	50.232	0/1	0/8	-	234
804	GTTEEMKYV	50.102	0/1	0/8	-	235
654	LIVDGMLKL	47.088	0/1	1/8	0/1	236
363	SLLAKLEET	31.074	0/1	0/8	-	237
790	YVQIQTHPV	27.995	0/1	0/8	-	238
785	LLAHPYVQI	26.604	0/1	0/8	-	239

86	KLIGRYSQA	26.082	0/1	0/8	-	240
186	NLNLQKKQL	21.362	0/1	0/8	-	241
671	MQPDTTSVV	20.152	0/1	0/8	-	242
577	KLQQHSDKI	17.892	0/1	0/8	-	243
142	FAFVHISFA	14.856	0/1	0/8	-	244
322	CELRNLKSV	11.509	0/1	0/8	-	245
824	SILKAAKTL	10.868	0/1	0/8	-	246

表 9B 衍生自 *TTK* 之 HLA-A\*0201 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
68	LLLKLEKNSV	437.482	0/1	0/8	-	247
277	NLLNSPDCDV	257.342	0/1	0/8	-	248
653	FLIVDGMLKL	226.014	0/1	0/8	-	249
423	TTFEQPVFSV	195.487	0/1	0/8	-	250
542	VLNEKKQIYA	190.448	0/1	0/8	-	251
658	GMLKLIDFGI	161.697	0/1	0/8	-	252
194	LLSEEEKKNL	148.896	0/1	0/8	-	253
462	YMSCFRTPVV	94.738	1/1			254
57	MMANNPEDWL	70.685	0/1	0/8	-	255
600	MVMECGNIDL	48.205	0/1	0/8	-	256
689	YMPPEAIKDM	37.961	0/1	0/8	-	257
86	KLIGRYSQAI	36.515	0/1	0/8	-	258
669	NQMOPDTTSV	26.092	0/1	1/8	0/1	259
497	QILATPLQNL	24.997	0/1	0/8	-	260
654	LIVDGMLKLI	22.997	0/1	0/8	-	261
186	NLNLQKKQLL	21.362	0/1	1/8	0/1	262
670	QMOPDTTSVV	20.595	0/1	0/8	-	263
803	KGTTEEMKYV	20.102	0/1	0/8	-	264
11	LTIDSIMNKV	15.486	0/1	0/8	-	265
577	KLQQHSDKII	14.971	0/1	0/8	-	266

表 10A 衍生自 *URLC10* 之 HLA-A\*0201 結合 9-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
131	KIFPRFFMV	1364.78	0/1	0/8	-	267
204	GLWLAILLL	407.808	0/1	0/8	-	268
65	LLVVALPRV	271.948	0/1	0/8	-	269
60	ALLALLLVV	242.674	-	-	-	270
206	WLAILLLLA	52.561	1/1			271
212	LLASIAAGL	36.316	1/1			272



210	LLLLASIAA	31.249	0/1	0/8	-	273
137	FMVAKQCSA	16.505	0/1	2/8	0/2	274
58	TMALLALLL	15.428	0/1	2/8	0/2	275
59	MALLALLLV	13.975	0/1	2/8	0/2	276
209	ILLLLASIA	12.812	0/1	0/8	-	434
208	AILLLLASI	12.208	-	-	-	277
69	ALPRVWTD	8.446	0/1	0/8	-	278
197	SMGESCGGL	8.223	0/1	0/8	-	279
61	LLALLLVVA	7.964	-	-	-	280
67	VVALPRVWT	6.097	0/1	0/8	-	281
72	RVWTDANLT	5.412	0/1	0/8	-	282
160	FLLEEMPFF	5.2	0/1	1/8	0/1	283
62	LALLLVVAL	4.292	0/1	0/8	-	284
57	GTMALLALL	2.525	0/1	1/8	0/1	285

表 10B 衍生自 *URLC10* 之 HLA-A\*0201 結合 10-mer 胜肽

起始位置	序列	結合分數	陽性捐出者數	陽性井數	陽性 CTL 株	SEQ ID NO
64	LLLVVALPRV	1006.21	0/1	0/8	-	286
204	GLWLAILLLL	407.808	0/1	1/8	0/1	287
211	LLLASIAAGL	134.369	1/1			288
258	TMALLALLLV	115.534	-	-	-	289
61	LLALLLVVAL	83.527	-	-	-	290
160	FLLEEMPFF	65.782	0/1	0/8	-	291
209	ILLLLASIAA	31.249	0/1	0/8	-	292
131	KIFPRFFMVA	26.186	0/1	0/8	-	293
60	ALLALLLVVA	17.334	-	-	-	294
66	LVVALPRVWT	6.097	0/1	0/8	-	295
59	MALLALLLVV	5.73	-	-	-	296
2	RLQRPRQAPA	4.968	0/1	1/8	0/1	297
112	CQNPRRCKWT	4.156	0/1	0/8	-	298
72	RVWTDANLTA	3.608	0/1	0/8	-	299
53	WAPLGTMALL	3.139	0/1	0/8	-	300
121	TEPYCVIAAV	3.111	0/1	0/8	-	301
162	LEEMPFFYL	2.739	0/1	1/8	0/1	302
181	LEGPINSSV	2.299	0/1	2/8	0/2	303
170	YKCKKIRYC	2.024	0/1	0/8	-	304
130	VKIFPRFFMV	1.81	0/1	0/8	-	305

【0137】 以經 HLA-A\*2402 限制之來自於 *CDH3* 的預測胜肽來刺激 T 細胞，及以 *CDH3* 衍生胜肽刺激來建立 CTL 細胞株

【0138】 依照上述”材料及方法”項目中提到的實驗步驟，產生針對於衍生自 *CDH3* 之胜肽的 CTL。以 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 1 圖所示。尤其，CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)、CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)、CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)、CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)、CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)，及 CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358)，藉由 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗，相較於控制組，證明有效能的 IFN- $\gamma$  生產；經以 SEQ ID NO: 19 刺激之陽性井編號#5 之細胞、經以 SEQ ID NO: 22 刺激之陽性井編號#2 之細胞、經以 SEQ ID NO: 30 刺激之陽性井編號#5 之細胞、經以 SEQ ID NO: 34 刺激之陽性井編號#4 之細胞、經以 SEQ ID NO: 344 刺激之陽性井編號#1 之細胞，及經以 SEQ ID NO: 358 刺激之陽性井編號#4 之細胞，被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定此等 CTL 細胞株中，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性者。結果如第 1 圖所示。但是，表 2 中之其他胜肽，雖具可能與 HLA-A\*2402 結合之活性，但不能建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽(CDH3-A24-10-248)，如第 1a 圖所示。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

【0139】 建立經 *CDH3* 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體

再者，依照上述”材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施此等 CTL 細胞株之極限稀釋。圖 1f 及 g 顯示從

CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30) #5CTL 細胞株及 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344) #1 CTL 細胞株建立 CTL 選殖體。CTL 選殖體，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0140】** 對抗表現 CDH3 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞之專一性的 CTL 活性

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 CDH3 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 CDH3 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 CDH3 基因及 HLA-A\*2402 分子兩者轉染之 COS7 之專一性 CTL 活性，使用 CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30) 及 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344) 導出之 CTL 細胞株作為效應子細胞測試。製備以全長 CDH3 轉染但不經 HLA-A\*2402 轉染之 COS7，以及經 HLA-A\*2402 轉染但不經全長 CDH3 轉染之 COS7，作為控制組。展現對抗 COS7 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 選殖體，為經 CDH3 及 HLA-A2402 兩者轉染者(第 1f 及 g 圖)。

**【0141】** 此等結果清楚地證明 CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30) 及 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)，係與 HLA-A2402 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 CDH3 之腫瘤的癌疫苗。

**【0142】** 使用經 HLA-A\*2402 或 HLA-A\*0201 限制之來自於 EPHA4 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 EPHA4 衍生胜肽

### 刺激之 CTL 細胞株

針對衍生自 *EphA4* 之胜肽的 CTL，藉由 IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 2 圖所示。具體而言，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)、EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)、EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)、EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)、EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78)、EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376) 及 EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379) 具有效的 IFN- $\gamma$  生產；且經 EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41) 刺激之陽性井編號 #3 中之細胞、經 EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44) 刺激之陽性井編號 #2 中之細胞、經 EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46) 刺激之陽性井編號 #5 中之細胞、經 EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48) 刺激之陽性井編號 #6 中之細胞、經 EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78) 刺激之陽性井編號 #4 中之細胞、經 EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376) 刺激之陽性井編號 #8 中之細胞，經 EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379) 刺激之陽性井編號 #3 中之細胞，被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。尤其，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，以  $^{51}\text{Cr}$ -釋放試驗測試經以 EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376) 及 EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379) 刺激之 CTL 細胞株。結果如第 2a-h 圖所示。但是，表 3 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*2402 或

HLA-A\*0201 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽 (EphA4-A24-9-384) 顯示於第 2a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0143】** 以經 HLA-A\*2402 限制之來自於 ECT2 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 ECT2 衍生胜肽刺激之 CTL 細胞株

針對於衍生自 ECT2 之胜肽的 CTL，依照在“材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 3 圖所示。尤其，ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80)，ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) 及 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101) 顯示有效的 IFN- $\gamma$  生產，且經 ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80) 刺激之陽性井編號 #7 中之細胞、經 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) 刺激之陽性井編號 #2 中之細胞，及經 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101) 刺激之陽性井編號 #1 中之細胞被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。結果如第 3a-d 圖所示。但是，表 4 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*2402 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型陰性胜肽 (ECT2-A24-10-322、ECT2-A24-9-657 及 ECT2-A24-10-811)，如第 3a 圖所示。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0144】** 建立經 ECT2 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施此等 CTL 細胞株之連續稀釋。從 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID

NO: 100) #2 CTL 細胞株建立之 CTL 選殖體，如第 3c 圖所示。CTL 選殖體，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0145】 對抗表現 ECT2 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的專一性 CTL 活性**

所產生對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 ECT2 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 ECT2 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 ECT2 基因及 HLA-A\*2402 分子兩者轉染之 COS7 之專一性 CTL 活性，使用 ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)及 ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)導出之 CTL 細胞株作為效應子細胞測試。製備以全長 ECT2 轉染但不經 HLA-A\*2402 轉染之 COS7，以及經 HLA-A\*2402 轉染但不經全長 ECT2(取代其他基因，例如 URLC10 或 INHBB)轉染之 COS7，作為控制組。展現對抗 COS7 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 選殖體，為經 ECT2 及 HLA-A2402 兩者轉染者(第 3c 及 d 圖)。

**【0146】** 此等結果清楚地證明 ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)及 ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)，係與 HLA-A2402 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 ECT2 之腫瘤的癌疫苗。

**【0147】 對抗內生性表現 HLA-A\*2402 及 ECT2 之癌細胞株的細胞毒性活性**

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實

施細胞毒性試驗。結果如第 3b 圖所示，經 ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)刺激之 CTL 選殖體，對於 HLA-A24 陽性及 ECT 陽性之癌細胞株 TE6，相較於對於 HLA-A24 陰性及 ECT 陽性之癌細胞株 TE5，顯示顯著高的細胞毒性作用。

**【0148】** 以經 *HLA-A\*2402* 或 *HLA-A\*0201* 限制之來自於 *HIG2* 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 *HIG2* 衍生胜肽刺

**【0149】** 激之 CTL 細胞株

針對於衍生自 *HIG2* 之胜肽的 CTL，依照在“材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 4 圖所示。尤其，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：*HIG2-A24-9-19*(SEQ ID NO: 110)、*HIG2-A24-9-22*(SEQ ID NO: 111)、*HIG2-A24-9-8*(SEQ ID NO: 387)、*HIG2-A24-10-7*(SEQ ID NO: 112)、*HIG2-A24-10-18*(SEQ ID NO: 394)、*HIG2-A02-9-8* (SEQ ID NO: 114)、*HIG2-A02-9-15*(SEQ ID NO: 116)、*HIG2-A02-9-4*(SEQ ID NO: 117)及 *HIG2-A02-10-8*(SEQ ID NO: 121)，具有效的 IFN- $\gamma$  生產；且經 *HIG2-A24-9-19*(SEQ ID NO: 110)刺激之陽性井編號 #6 中之細胞、經 *HIG2-A24-9-22*(SEQ ID NO: 111)刺激之陽性井編號 #7 中之細胞、經 *HIG2-A24-9-8*(SEQ ID NO: 387)刺激之陽性井編號 #5 中之細胞、經 *HIG2-A24-10-7*(SEQ ID NO: 112)刺激之陽性井編號 #1 中之細胞、經 *HIG2-A24-10-18*(SEQ ID NO: 394) 刺激之陽性井編號 #7 中之細胞、經 *HIG2-A02-9-8*(SEQ ID NO: 114)刺激之陽性井編號 #10 中之細胞、經 *HIG2-A02-9-15*(SEQ ID NO: 116)刺激之陽性井編號 #10

中之細胞、經 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117)刺激之陽性井編號#10 中之細胞、經 HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121)刺激之陽性井編號#9 中之細胞被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。結果如第 4a-j 圖所示。但是，表 5 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*2402 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽(HIG2-A24-9-7)顯示於第 4a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0150】 建立經 HIG2 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體**

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施此等 CTL 細胞株之極限稀釋。從 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111) #7 CTL 細胞株、HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387) #5 CTL 細胞株、HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112) #1 CTL 細胞株、HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394) #7 CTL 細胞株及 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117) #10 CTL 細胞株建立之 CTL 選殖體，如第 4c、e、f、g 及 i 圖所示。CTL 選殖體，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0151】 對抗表現 HIG2 及 HLA-A\*0201 之標靶細胞的專一性 CTL 活性**

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 HIG2 及 HLA-A\*0201 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 HIG2 及 HLA-A\*0201 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長



HIG2 基因及 HLA-A\*0201 分子兩者轉染之 293T 或 COS7 之專一性 CTL 活性，使用 HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114)、HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116)導出之 CTL 細胞株，及 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117)導出之 CTL 選殖體作為效應子細胞測試。製備以全長 ECT2 轉染但不經 HLA-A\*0201 轉染之 293T 或 COS7，以及經 HLA-A\*0201 轉染但不經全長 ECT2(或取代其他基因，例如 FoxP3 或 TTK)轉染之 293T 或 COS7，作為控制組。展現對抗 293T 或 COS7 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 細胞株，為經 ECT2 及 HLA-A\*0201 兩者轉染者(第 4e、h 及 i 圖)。

**【0152】** 此等結果清楚地證明 HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114)、HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116)及 HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117)，係與 HLA-A2402 或 HLA-A0201 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 HIG2 之腫瘤的癌疫苗。

**【0153】** 對抗內生性表現 HLA-A\*0201 及 HIG2 之癌細胞株的細胞毒性活性

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施細胞毒性試驗。結果如第 4i 圖所示，經 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117)刺激之 CTL 選殖體，對於 HLA-A02 陽性及 HIG2 陽性之癌細胞株 CAki-1，相較於對於 HLA-A02 陰性及 HIG2 陽性之癌細胞株 A498，顯示顯著高的細胞毒性作用。

**【0154】** 以經 HLA-A\*2402 或 HLA-A\*0201 限制之來自於 INHBB 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 INHBB 衍生胜肽

### 刺激之 CTL 細胞株

針對於衍生自 *INHBB* 之胜肽的 CTL，依照在“材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 5 圖所示。尤其，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395)、INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133)、INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135)、INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) 及 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426)，具有有效的 IFN- $\gamma$  生產；且經 INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395) 刺激之陽性井編號 #7 中之細胞、經 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133) 刺激之陽性井編號 #3 中之細胞、經 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135) 刺激之陽性井編號 #2 中之細胞、經 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) 刺激之陽性井編號 #8 及 #2 中之細胞、經 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) 刺激之陽性井編號 #1 中之細胞，被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。結果如第 5b-e 圖所示。但是，表 6 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*2402 及 HLA\*0201 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽 (INHBB-A24-9-238) 顯示於第 5a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

### 【0155】 建立經 *INHBB* 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實

施此等 CTL 細胞株之極限稀釋。從 INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395) #7 CTL 細胞株，及 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135) #2 CTL 細胞株建立之 CTL 選殖體，如第 5b 及 d 圖所示。CTL 選殖體，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0156】 對抗表現 INHBB 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的專一性 CTL 活性**

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 INHBB 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 INHBB 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 INHBB 基因及 HLA-A\*2402 分子兩者轉染之 293T 之專一性 CTL 活性，使用 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133)、INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) 導出之 CTL 細胞株，及 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135) 導出之 CTL 選殖體作為效應子細胞測試。製備以全長 INHBB 轉染但不經 HLA-A\*2402 轉染之 293T，以及經 HLA-A\*2402 轉染但不經全長 INHBB 轉染之 293T，作為控制組。展現對抗 293T 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 細胞株，為經 INHBB 及 HLA-A\*2402 兩者轉染者 (第 5c、d 及 e 圖)。

**【0157】** 此等結果清楚地證明 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135)、INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133) 及 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137)，係與 HLA-A2402 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 INHBB 之腫瘤的

癌疫苗。

**【0158】** 對抗內生性表現 *HLA-A\*2402* 及 *INHBB* 之癌細胞株的細胞毒性活性

再者，依照上述”材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施細胞毒性試驗。結果如第 5b 圖所示，經 *INHBB-A24-9-180*(SEQ ID NO: 395)刺激之 CTL 選殖體，對於 *HLA-A24* 陽性及 *INHBB* 陽性之癌細胞株 *MIAPaca2*，相較於對於 *HLA-A24* 陰性及 *INHBB* 陽性之癌細胞株 *CAki-2*，顯示顯著高的細胞毒性作用。

**【0159】** 以經 *HLA-A\*2402* 限制之來自於 *KIF20A* 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 *KIF20A* 衍生胜肽刺激之 CTL 細胞株

針對於衍生自 *KIF20A* 之胜肽的 CTL，依照在”材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 6 圖所示。

尤其，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：*KIF20A-A24-9-305*(SEQ ID NO: 174)、*KIF20A-A24-9-383* (SEQ ID NO: 178)、*KIF20A-A24-10-304*(SEQ ID NO: 186) 及 *KIF20A-A24-10-66*(SEQ ID NO: 194)，具有有效的 IFN- $\gamma$  生產；且

**【0160】** 經 *KIF20A-A24-9-305*(SEQ ID NO: 174)刺激之陽性井編號#2 中之細胞、經 *KIF20A-A24-9-383*(SEQ ID NO: 178)刺激之陽性井編號#3 中之細胞、經 *KIF20A-A24-10-304* (SEQ ID NO: 186)刺激之陽性井編號#5 中之細胞、經

KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194)刺激之陽性并編號#6 中之細胞、被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。結果如第 6a-e 圖所示。但是，表 7 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*2402 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽(KIF20A-A24-9-647 及 KIF20A -A24-10-182)顯示於第 6a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0161】 建立經 KIF20A 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體**

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施此等 CTL 細胞株之極限稀釋。從 KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174) #2 CTL 細胞株、KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186) #5 CTL 細胞株及 KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194) #6 CTL 細胞株建立之 CTL 選殖體，如第 6b、d 及 e 圖所示。對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0162】 對抗表現 KIF20A 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的專一性 CTL 活性**

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 KIF20A 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 KIF20A 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 KIF20A 基因及 HLA-A\*2402 分子兩者轉染之 COS7 之專一性 CTL 活性，以及，對抗以全長 KIF20A 基因電穿孔轉

染之 A24-LCL 的 COS7 之專一性 CTL 活性，使用 KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178)及 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186)導出之 CTL 細胞株，及導出之 CTL 選殖體作為效應子細胞測試。製備以全長 KIF20A 轉染但不經 HLA-A\*2402 轉染之 COS7，以及經 HLA-A\*2402 轉染但不經全長 KIF20A(或取代全長 URLC10 基因)轉染之 COS7、經 HLA-A\*2402 轉染且經 KIF20A-10-308 脈衝之 COS7、經仿製載體(mock vector)轉染之 A24-LCL，作為控制組。

【0163】 展現對抗 COS7 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 細胞株，為經 KIF20A 及 HLA-A\*2402 兩者轉染者(第 6b、c 及 d 圖)。或者，經 KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186)刺激之 CTL 細胞株，證明對抗經 KIF20A 轉染之 A24-LCL。

【0164】 此等結果清楚地證明 KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178)、KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186)及 KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194)，係與 HLA-A2402 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 KIF20A 之腫瘤的癌疫苗。

【0165】 *對抗內生性表現 HLA-A\*2402 及 KIF20A 之癌細胞株的細胞毒性活性*

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施細胞毒性試驗。結果如第 6b 及 e 圖所示，經 KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174)或 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186)刺激之 CTL 選殖體，對於 HLA-A24 陽性及

KIF20A 陽性之癌細胞株 PK45P 或 MIAPaca2，相較於對於 HLA-A24 陰性及 KIF20A 陽性之癌細胞株 PK59，顯示顯著高的細胞毒性作用。

**【0166】** 以經 *HLA-A\*2402* 限制之來自於 *KNTC2* 之預測胜肽來刺激 *T* 細胞，並建立經 *KNTC2* 衍生胜肽刺激之 *CTL* 細胞株

針對於衍生自 *KNTC2* 之胜肽的 *CTL*，依照在”材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 *CTL* 活性之 *CTL*，如第 7 圖所示。尤其，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196)、KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202)、KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210)、KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213)、KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214)、KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) 及 KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223)，具有有效的 IFN- $\gamma$  生產；且經 KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196) 刺激之陽性井編號 #8 中之細胞、經 KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202) 刺激之陽性井編號 #5 中之細胞、經 KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210) 刺激之陽性井編號 #5 中之細胞、經 KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213) 刺激之陽性井編號 #7 中之細胞、經 KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214) 刺激之陽性井編號 #4 及 #5 中之細胞、經 KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) 刺激之陽性井編號 #1 中之細胞、經 KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) 刺激之陽性井編號 #8 中之細胞被擴大族群，且建立 *CTL*

細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。結果如第 7a-h 圖所示。但是，表 8 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*2402 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽(KNTC2-A24-10-610)顯示於第 7a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0167】 建立經 KNTC2 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體**

再者，依照上述“材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施此等 CTL 細胞株之極限稀釋。從 KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210) #5 CTL 細胞株及 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214) #5 CTL 細胞株建立之 CTL 選殖體，如第 7d 及 f 圖所示。CTL 選殖體，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0168】 對抗表現 KNTC2 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的專一性 CTL 活性**

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 KNTC2 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 KNTC2 及 HLA-A\*2402 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 KNTC2 基因及 HLA-A\*2402 分子兩者轉染之 HEK293 之專一性 CTL 活性，使用 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214) 導出之 CTL 選殖體作為效應子細胞測試。製備以全長 ECT2 轉染但不經 HLA-A\*2402 轉染之 HEK293，以及經 HLA-A\*2402 轉染但不經全長 KNTC2 轉染之 HEK293，及經 HLA-A\*2402



轉染並經 KNTC2-9-309 脈衝之 HEK293，作為控制組。展現對抗 HEK293 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 細胞株，為經 KNTC2 及 HLA-A\*2402 兩者轉染者(第 7f 圖)。

**【0169】** 此等結果清楚地證明 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214)，係與 HLA-A2402 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 KNTC2 之腫瘤的癌疫苗。

**【0170】** 以經 HLA-A\*0201 限制之來自於 TTK 2 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 TTK 衍生胜肽刺激之 CTL 細胞株

針對於衍生自 TTK 之胜肽的 CTL，依照在“材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 8 圖所示。如第 8b-d 圖所示，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：TTK-A2-9-462(SEQ ID NO: 227)、TTK-A2-9-547(SEQ ID NO: 228)、TTK-A2-9-719(SEQ ID NO: 233)及 TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO: 254)具有效的 IFN- $\gamma$  生產；且經 TTK-A2-9-462(SEQ ID NO: 227)刺激之陽性井編號#4 中之細胞、經 TTK-A2-9-547(SEQ ID NO: 228)刺激之陽性井編號#2 中之細胞、經 TTK-A2-9-719(SEQ ID NO: 233)刺激之陽性井編號#1 中之細胞、經 TTK-A2-10-462(SEQ ID NO: 254)刺激之陽性井編號#8 中之細胞被擴大族群，且建立 CTL 細胞株。以 ELISA 決定出相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。但是，表 9 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*0201 之活性，但無法建立 CTL 細

胞株。例如，典型的陰性胜肽(TTK-A2-9-278)顯示於第 8a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0171】 建立經 TTK 衍生胜肽刺激之 CTL 選殖體**

再者，依照上述”材料與方法”項目中列出之實驗步驟，實施此等 CTL 細胞株之極限稀釋。從 TTK-A2-9-462(SEQ ID NO: 227) #4 CTL 細胞株、TTK-A2-9-547(SEQ ID NO: 228) #2 CTL 細胞株、TTK-A2-9-719(SEQ ID NO: 233) #1 CTL 細胞株及 TTK-A2-10-462(SEQ ID NO: 254) #8 CTL 細胞株建立之 CTL 選殖體，如第 8d、c、d 及 e 圖所示。CTL 選殖體，對抗經胜肽脈衝之標靶，相較於對抗未經胜肽脈衝之標靶，具有有效能及專一性的 CTL 活性。

**【0172】 對抗表現 TTK 及 HLA-A\*0201 之標靶細胞的專一性 CTL 活性**

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 TTK 及 HLA-A\*0201 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 TTK 及 HLA-A\*0201 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 TTK 基因及 HLA-A\*0201 分子兩者轉染之 COS7 之專一性 CTL 活性，使用 TTK-A2-9-462(SEQ ID NO: 227)、TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228)、TTK-A2-9-719(SEQ ID NO: 233) 及 TTK-A2-10-462(SEQ ID NO: 254) 導出之 CTL 選殖體作為效應子細胞測試。製備以全長 TTK 轉染但不經 HLA-A\*0201 轉染之 COS7，以及經 HLA-A\*0201 轉染但不經全長 TTK(或取代之全長 HIG2 基因)轉染之 COS7，及經 HLA-A\*0201 轉染並經不

同之標靶抗原決定基胜肽脈衝之 COS7，作為控制組。展現對抗 COS7 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 細胞株，為經 *TTK* 及 *HLA-A\*0201* 兩者轉染者(第 8b、c、d 及 e 圖)。

【0173】 此等結果清楚地證明 *TTK-A2-9-462*(SEQ ID NO: 227)、*TTK-A02-9-547*(SEQ ID NO: 228)、*TTK-A2-9-719*(SEQ ID NO: 233)及 *TTK-A02-10-462*(SEQ ID NO: 254)，係與 *HLA-A2* 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 *TTK* 之腫瘤的癌疫苗。

【0174】 以經 *HLA-A\*0201* 限制之來自於 *URLC10* 之預測胜肽來刺激 T 細胞，並建立經 *URLC10* 衍生胜肽刺激之 CTL 細胞株

針對於衍生自 *URLC10* 之胜肽的 CTL，依照在”材料與方法”項目中列出之實驗步驟產生。IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗所決定之具可偵測到的專一性的 CTL 活性之 CTL，如第 9 圖所示。如第 9b-d 圖所示，IFN- $\gamma$  ELISPOT 試驗證明：*URLC-A2-9-206*(SEQ ID NO: 271)，*URLC-A2-9-212*(SEQ ID NO: 272)及 *URLC-A2-10-211*(SEQ ID NO: 288)具有有效的 IFN- $\gamma$  生產；且經 *URLC-A2-9-206*(SEQ ID NO: 271)刺激之陽性井編號 #7 中之細胞、

經 *URLC-A2-9-212*(SEQ ID NO: 272)刺激之陽性井編號 #3 中之細胞、

經 *URLC-A2-10-211*(SEQ ID NO: 288)刺激之陽性井編號 #5 中之細胞，被擴大族群。以 ELISA 決定出相較於對抗未經

胜肽脈衝之標靶，對抗經胜肽脈衝之標靶具較高專一性 CTL 活性的 CTL 細胞株。但是，表 10 中的其他胜肽，即便可能有結合於 HLA-A\*0201 之活性，但無法建立 CTL 細胞株。例如，典型的陰性胜肽(URLC-A2-9-58)顯示於第 9a 圖。於本發明，能建立 CTL 細胞株之胜肽，被選為有效能的 CTL 刺激胜肽。

**【0175】** 對抗表現 *URLC10* 及 *HLA-A\*0201* 之標靶細胞的專一性 CTL 活性

對抗此等胜肽建立之 CTL 細胞株，被檢驗認識表現 *URLC10* 及 *HLA-A\*0201* 之標靶細胞的能力。作為針對於內生性地表現 *URLC10* 及 *HLA-A\*0201* 之標靶細胞之特別模型，對抗以全長 *URLC10* 基因及 *HLA-A\*0201* 分子分子兩者轉染之 COS7、Hek293 及 293T 之專一性 CTL 活性，使用 *URLC10-A02-10-211* 導出之 CTL 選殖體作為效應子細胞測試。製備以全長 *URLC10* 轉染但不經 *HLA-A\*0201*(取代 *HLA-A\*2402*) 轉染之 COS7、Hek293 或 293T，以及經 *HLA-A\*0201* 轉染但不經全長 *URLC10* 轉染之 COS7、Hek293 或 293T，及經 *HLA-A\*0201* 轉染並經不同之標靶抗原決定基胜肽(*URLC10-A02-10-64*)脈衝之 COS7，作為控制組。展現對抗 COS7、Hek293 或 293T 之最高專一性 CTL 活性之 CTL 細胞株，為經 *URLC10* 及 *HLA-A\*0201* 兩者轉染者(第 9e 圖)。

**【0176】** 此等結果清楚地證明 *URLC10-A02-10-211*，係與 *HLA-A\*0201* 分子一起天然地表現在標靶細胞表面上，並且認識 CTL。再者，此等胜肽為抗原決定基胜肽，可作為標靶於表現 *URLC10* 之腫瘤的癌疫苗。

**【0177】** 該抗原胜肽之同源性分析

所建立之對抗以下胜肽之 CTL 選殖體，顯示有效能的專一性 CTL 活性。

CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO: 19)、  
CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO: 22)、  
CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO: 30)、  
CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO: 34)、  
CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO: 344)、  
CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO: 358)、  
EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO: 41)、  
EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO: 44)、  
EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO: 46)、  
EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO: 48)、  
EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO: 78)、  
EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO: 376)、  
EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO: 379)、  
ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO: 80)、  
ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO: 100)、  
ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO: 101)、  
HIG2-A24-9-19(SEQ ID NO: 110)、  
HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO: 111)、  
HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO: 387)、  
HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO: 112)、  
HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO: 394)、

HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO: 114) 、  
HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO: 116) 、  
HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO: 117) 、  
HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO: 121) 、  
INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO: 395) 、  
INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO: 133) 、  
INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO: 135) 、  
INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO: 137) 、  
● INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO: 426) 、  
KIF20A-A24-9-305(SEQ ID NO: 174) 、  
KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO: 178) 、  
KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO: 186) 、  
KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO: 194) 、  
KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO: 196) 、  
KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO: 202) 、  
● KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO: 210) 、  
KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO: 213) 、  
KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO: 214) 、  
KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO: 217) 、  
KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO: 223) 、  
TTK-A02-9-462(SEQ ID NO: 227) 、  
TTK-A02-9-547(SEQ ID NO: 228) 、  
TTK-A02-9-719(SEQ ID NO: 233) 、  
TTK-A02-10-462(SEQ ID NO: 254) 、

URLC-A02-9-206(SEQ ID NO: 271)、

URLC-A02-9-212(SEQ ID NO: 272)及

URLC-A02-10-211(SEQ ID NO: 288)

**【0178】** 此提議 SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 之序列，與衍生自其他分子之胜肽為同源，該衍生自其他分子之胜肽已知會使為人類免疫系統敏感化。

**【0179】** 為了排除此可能性，使用 BLAST(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/blast.cgi>)演算法，以該等胜肽序列作為查詢條件實施同源性分析。未顯示顯著的序列同源性。

**【0180】** 此等結果提議 SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 之序列為獨特的，且因此對任意無關的分子導出不欲免疫反應的風險低。

討論

**【0181】** 識別新的 TAA，尤其誘導有效能及專一性抗腫瘤免疫反應者，擔保了在各種類型癌症中胜肽疫苗策略之臨床應用的未來發展(Boon T. *et al.*, (1996) J Exp Med 183: 725-9.;

van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7.; Brichard V *et al.*, (1993) *J Exp Med* 178: 489-95.; Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52.; Shichijo S *et al.*, (1998) *J Exp Med* 187: 277-88.; Chen YT *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 1914-8.; Harris CC., (1996) *J Natl Cancer Inst* 88: 1442-5.; Butterfield LH *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59: 3134-42.; Vissers JL *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59: 5554-9.; van der Burg SH *et al.*, (1996) *J. Immunol* 156: 3308-14.; Tanaka F *et al.*, (1997) *Cancer Res* 57: 4465-8.; Fujie T *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 80: 169-72.; Kikuchi M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81: 459-66.; Oiso M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81: 387-94.)。

【0182】 cDNA 微陣列技術，可以揭露惡性細胞基因表現的整體概況 (Lin YM, *et al.*, *Oncogene*. 2002 Jun 13; 21: 4120-8.; Kitahara O, *et al.*, *Cancer Res*. 2001 May 1; 61: 3544-9.; Suzuki C, *et al.*, *Cancer Res*. 2003 Nov 1; 63: 7038-41.; Ashida S, *Cancer Res*. 2004 Sep 1; 64: 5963-72.; Ochi K, *et al.*, *Int J Oncol*. 2004 Mar; 24(3): 647-55.; Kaneta Y, *et al.*, *Int J Oncol*. 2003 Sep; 23: 681-91.; Obama K, *Hepatology*. 2005 Jun; 41: 1339-48.; Kato T, *et al.*, *Cancer Res*. 2005 Jul 1; 65: 5638-46.; Kitahara O, *et al.*, *Neoplasia*. 2002 Jul-Aug; 4: 295-303.; Saito-Hisaminato A *et al.*, *DNA Res* 2002, 9: 35-45.)，且在識別有潛力之 TAA 有效用。於各種癌症中上調之抄本中，使用此等技術識別到新穎的人類基因，稱為 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10*。



【0183】 如上所證明，*CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10* 在許多癌症中過度表現，但在正常組織中表現稀少。此外，此等基因顯示具有與細胞增生相關的重大功能。因此，衍生自 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及 *URLC10* 之胜肽，可作為 TAA 抗原決定基，而可用於誘導對抗癌細胞之顯著及專一性免疫反應。

【0184】 因此，因 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* and *URLC10* 為新穎的 TAA，使用此等抗原決定基胜肽之疫苗，作為免疫療法，對抗各種癌或其他表現此等分子之疾病具有效用。

[產業利用性]

【0185】 本發明識別出新的 TAA，尤其會誘導有效能及專一性抗腫瘤免疫反應者。此種 TAA 擔保未來發展對抗與過度表現 *CDH3*、*EPHA4*、*ECT2*、*HIG2*、*INHBB*、*KIF20A*、*KNTC2*、*TTK* 及/或 *URLC10* 相關疾病，例如癌症之胜肽疫苗。

【0186】 所有此處提及之專利、專利申請案，及出版物納入作為參照。

【0187】 雖本發明已參照特定實施形態詳述，但應瞭解到，上述敘述乃例示性並用於解釋以供瞭解本發明及其較佳實施形態。通過例行的實驗，熟悉此項技藝之人士將能輕易地瞭解，可在不脫離本發明精神及範圍內，對於本發明實施各種變化及修飾。因此，本發明並不欲由以上敘述界定，而是由以下申請專利範圍及其均等物。

【符號說明】

【0188】

+ ~ 經胜肽脈衝之標靶；

- ~ 無胜肽脈衝之標靶；

R ~ 回應子；

S ~ 刺激子；

E ~ 效應子；

T ~ 標靶。

## 序列表

<110> 腫瘤療法科學股份有限公司

<120> 表現腫瘤相關抗原之癌症的胜肽疫苗

<130> ONC-A0704-TW

<150> US 60/902,949

<151> 2007-02-21

<160> 434

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3649

<212> DNA

<213> 人類 (Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (508)..(2997)

<400> 1

cccgtgtag ccgctgttg gaggacgcac gggcctgctt caaagctttg ggataacagc 60

gcctccgggg gataatgaat ggggagcctc cgttttcagt cgacttcaga tgtgtctcca 120

cttttttccg ctgtagccgc aaggcaagga aacatttctc tcccgtact gaggaggctg 180

aggagtgcac tgggtgttct tttctcctct aaccagaac tgcgagacag aggctgagtc 240

cctgtaaaga acagctccag aaaagccagg agagcgcagg agggcatccg ggaggccagg 300

aggggttcgc tggggcctca accgcaccca catcggtccc acctgcgagg gggcgggacc 360

tcgtggcgct ggaccaatca gcaccacct gcgctcacct ggctcctcc cgttggctcc 420

cgggggctgc ggtgctcaaa ggggcaagag ctgagcggaa caccggcccg ccgtcgcggc 480

agctgcttca ccctctctc tgcagcc atg ggg etc cct cgt gga cct ctc gcg 534

Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala

1 5

tct ctc ctc ctt ctc cag gtt tgc tgg ctg cag tgc gcg gcc tcc gag 582

Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu

10 15 20 25

ccg tgc cgg gcg gtc ttc agg gag gct gaa gtg acc ttg gag gcg gga 630

Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly

30 35 40

ggc gcg gag cag gag ccc ggc cag gcg ctg ggg aaa gta ttc atg ggc Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly 45 50 55	678
tgc cct ggg caa gag cca gct ctg ttt agc act gat aat gat gac ttc Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe 60 65 70	726
act gtg cgg aat ggc gag aca gtc cag gaa aga agg tca ctg aag gaa Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu 75 80 85	774
agg aat cca ttg aag atc ttc cca tcc aaa cgt atc tta cga aga cac Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His 90 95 100 105	822
aag aga gat tgg gtg gtt gct cca ata tct gtc cct gaa aat ggc aag Lys Arg Asp Trp Val Val Ala Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys 110 115 120	870
ggt ccc ttc ccc cag aga ctg aat cag ctc aag tct aat aaa gat aga Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg 125 130 135	918
gac acc aag att ttc tac agc atc acg ggg ccg ggg gca gac agc ccc Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro 140 145 150	966
cct gag ggt gtc ttc gct gta gag aag gag aca ggc tgg ttg ttg ttg Pro Glu Gly Val Phe Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu 155 160 165	1014
aat aag cca ctg gac cgg gag gag att gcc aag tat gag ctc ttt ggc Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly 170 175 180 185	1062
cac gct gtg tca gag aat ggt gcc tca gtg gag gac ccc atg aac atc His Ala Val Ser Glu Asn Gly Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile 190 195 200	1110
tcc atc atc gtg acc gac cag aat gac cac aag ccc aag ttt acc cag Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln 205 210 215	1158
gac acc ttc cga ggg agt gtc tta gag gga gtc cta cca ggt act tct Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser 220 225 230	1206
gtg atg cag gtg aca gcc acg gat gag gat gat gcc atc tac acc tac Val Met Gln Val Thr Ala Thr Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr 235 240 245	1254
aat ggg gtg gtt gct tac tcc atc cat agc caa gaa cca aag gac cca	1302

Asn	Gly	Val	Val	Ala	Tyr	Ser	Ile	His	Ser	Gln	Glu	Pro	Lys	Asp	Pro		
250					255					260					265		
cac	gac	ctc	atg	ttc	acc	att	cac	cgg	agc	aca	ggc	acc	atc	agc	gtc	1350	
His	Asp	Leu	Met	Phe	Thr	Ile	His	Arg	Ser	Thr	Gly	Thr	Ile	Ser	Val		
				270				275						280			
atc	tcc	agt	ggc	ctg	gac	cgg	gaa	aaa	gtc	cct	gag	tac	aca	ctg	acc	1398	
Ile	Ser	Ser	Gly	Leu	Asp	Arg	Glu	Lys	Val	Pro	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr		
			285					290					295				
atc	cag	gcc	aca	gac	atg	gat	ggg	gac	ggc	tcc	acc	acc	acg	gca	gtg	1446	
Ile	Gln	Ala	Thr	Asp	Met	Asp	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Val		
		300					305						310				
gca	gta	gtg	gag	atc	ctt	gat	gcc	aat	gac	aat	gct	ccc	atg	ttt	gac	1494	
Ala	Val	Val	Glu	Ile	Leu	Asp	Ala	Asn	Asp	Asn	Ala	Pro	Met	Phe	Asp		
	315					320					325						
ccc	cag	aag	tac	gag	gcc	cat	gtg	cct	gag	aat	gca	gtg	ggc	cat	gag	1542	
Pro	Gln	Lys	Tyr	Glu	Ala	His	Val	Pro	Glu	Asn	Ala	Val	Gly	His	Glu		
330					335					340				345			
gtg	cag	agg	ctg	acg	gtc	act	gat	ctg	gac	gcc	ccc	aac	tca	cca	gcg	1590	
Val	Gln	Arg	Leu	Thr	Val	Thr	Asp	Leu	Asp	Ala	Pro	Asn	Ser	Pro	Ala		
				350					355					360			
tgg	cgt	gcc	acc	tac	ctt	atc	atg	ggc	ggt	gac	gac	ggg	gac	cat	ttt	1638	
Trp	Arg	Ala	Thr	Tyr	Leu	Ile	Met	Gly	Gly	Asp	Asp	Gly	Asp	His	Phe		
			365					370					375				
acc	atc	acc	acc	cac	cct	gag	agc	aac	cag	ggc	atc	ctg	aca	acc	agg	1686	
Thr	Ile	Thr	Thr	His	Pro	Glu	Ser	Asn	Gln	Gly	Ile	Leu	Thr	Thr	Arg		
		380					385					390					
aag	ggt	ttg	gat	ttt	gag	gcc	aaa	aac	cag	cac	acc	ctg	tac	gtt	gaa	1734	
Lys	Gly	Leu	Asp	Phe	Glu	Ala	Lys	Asn	Gln	His	Thr	Leu	Tyr	Val	Glu		
	395					400					405						
gtg	acc	aac	gag	gcc	cct	ttt	gtg	ctg	aag	ctc	cca	acc	tcc	aca	gcc	1782	
Val	Thr	Asn	Glu	Ala	Pro	Phe	Val	Leu	Lys	Leu	Pro	Thr	Ser	Thr	Ala		
410					415					420					425		
acc	ata	gtg	gtc	cac	gtg	gag	gat	gtg	aat	gag	gca	cct	gtg	ttt	gtc	1830	
Thr	Ile	Val	Val	His	Val	Glu	Asp	Val	Asn	Glu	Ala	Pro	Val	Phe	Val		
				430					435					440			
cca	ccc	tcc	aaa	gtc	gtt	gag	gtc	cag	gag	ggc	atc	ccc	act	ggg	gag	1878	
Pro	Pro	Ser	Lys	Val	Val	Glu	Val	Gln	Glu	Gly	Ile	Pro	Thr	Gly	Glu		
			445					450					455				
cct	gtg	tgt	gtc	tac	act	gca	gaa	gac	cct	gac	aag	gag	aat	caa	aag	1926	
Pro	Val	Cys	Val	Tyr	Thr	Ala	Glu	Asp	Pro	Asp	Lys	Glu	Asn	Gln	Lys		
		460					465					470					

atc agc tac cgc atc ctg aga gac cca gca ggg tgg cta gcc atg gac Ile Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala Gly Trp Leu Ala Met Asp 475 480 485	1974
cca gac agt ggg cag gtc aca gct gtg ggc acc ctc gac cgt gag gat Pro Asp Ser Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu Asp Arg Glu Asp 490 495 500 505	2022
gag cag ttt gtg agg aac aac atc tat gaa gtc atg gtc ttg gcc atg Glu Gln Phe Val Arg Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met 510 515 520	2070
gac aat gga agc cct ccc acc act ggc acg gga acc ctt ctg cta aca Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr 525 530 535	2118
ctg att gat gtc aat gac cat ggc cca gtc cct gag ccc cgt cag atc Leu Ile Asp Val Asn Asp His Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile 540 545 550	2166
acc atc tgc aac caa agc cct gtg cgc cag gtg ctg aac atc acg gac Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp 555 560 565	2214
aag gac ctg tct ccc cac acc tcc cct ttc cag gcc cag ctc aca gat Lys Asp Leu Ser Pro His Thr Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp 570 575 580 585	2262
gac tca gac atc tac tgg acg gca gag gtc aac gag gaa ggt gac aca Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr 590 595 600	2310
gtg gtc ttg tcc ctg aag aag ttc ctg aag cag gat aca tat gac gtg Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val 605 610 615	2358
cac ctt tct ctg tct gac cat ggc aac aaa gag cag ctg acg gtg atc His Leu Ser Leu Ser Asp His Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile 620 625 630	2406
agg gcc act gtg tgc gac tgc cat ggc cat gtc gaa acc tgc cct gga Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly 635 640 645	2454
ccc tgg aag gga ggt ttc atc ctc cct gtg ctg ggg gct gtc ctg gct Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala 650 655 660 665	2502
ctg ctg ttc ctc ctg ctg gtg ctg ctt ttg ttg gtg aga aag aag cgg Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg 670 675 680	2550
aag atc aag gag ccc ctc cta ctc cca gaa gat gac acc cgt gac aac	2598

Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn  
 685 690 695  
 gtc ttc tac tat ggc gaa gag ggg ggt ggc gaa gag gac cag gac tat 2646  
 Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr  
 700 705 710  
 gac atc acc cag ctc cac cga ggt ctg gag gcc agg ccg gag gtg gtt 2694  
 Asp Ile Thr Gln Leu His Arg Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val  
 715 720 725  
 ctc cgc aat gac gtg gca cca acc atc atc ccg aca ccc atg tac cgt 2742  
 Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg  
 730 735 740 745  
 cct cgg cca gcc aac cca gat gaa atc ggc aac ttt ata att gag aac 2790  
 Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn  
 750 755 760  
 ctg aag gcg gct aac aca gac ccc aca gcc ccg ccc tac gac acc ctc 2838  
 Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu  
 765 770 775  
 ttg gtg ttc gac tat gag ggc agc ggc tcc gac gcc gcg tcc ctg agc 2886  
 Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser  
 780 785 790  
 tcc ctc acc tcc tcc gcc tcc gac caa gac caa gat tac gat tat ctg 2934  
 Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu  
 795 800 805  
 aac gag tgg ggc agc cgc ttc aag aag ctg gca gac atg tac ggt ggc 2982  
 Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly  
 810 815 820 825  
 ggg gag gac gac tag gggcctgcc tgcaggctg gggaccaaac gtcaggccac 3037  
 Gly Glu Asp Asp  
 agagcatctc caaggggtct cagtcccc ttcagctgag gacttcggag cttgtcagga 3097  
 agtggccgta gcaacttggc ggagacaggc tatgagtctg acgtagagt ggtggcttcc 3157  
 ttagcctttc aggatggagg aatgtgggca gttgacttc agcactgaaa acctctccac 3217  
 ctgggccagg gttgcctcag aggccaagtt tccagaagcc tcttacctgc cgtaaaatgc 3277  
 tcaaccctgt gtctgggcc tggcctgct gtgactgacc tacagtggac tttctctctg 3337  
 gaatggaacc ttcttaggcc tcttggtgca acttaatttt ttttttaat gctatcttca 3397  
 aaacgttaga gaaagttctt caaagtgca gccagagct gctgggcca ctggccgtcc 3457  
 tgcatttctg gttccagac ccaatgcct ccattcgga tggatctctg cgttttata 3517

ctgagtgtgc ctaggttgcc cctatttttt tattttccct gttgcgttgc tatagatgaa 3577  
 gggtgaggac aatcgtgtat atgtactaga acttttttat taaagaaact tttcccagaa 3637  
 aaaaaaaaaa aa 3649

<210> 2  
 <211> 829  
 <212> PRT  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 2

Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val  
 1 5 10 15

Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg  
 20 25 30

Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly  
 35 40 45

Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala  
 50 55 60

Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr  
 65 70 75 80

Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe  
 85 90 95

Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His Lys Arg Asp Trp Val Val Ala  
 100 105 110

Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu  
 115 120 125

Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser  
 130 135 140

Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro Pro Glu Gly Val Phe Ala Val  
 145 150 155 160



Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu  
 165 170 175

Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser Glu Asn Gly  
 180 185 190

Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln  
 195 200 205

Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val  
 210 215 220

Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser Val Met Gln Val Thr Ala Thr  
 225 230 235 240

Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser  
 245 250 255

Ile His Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro His Asp Leu Met Phe Thr Ile  
 260 265 270

His Arg Ser Thr Gly Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu Asp Arg  
 275 280 285

Glu Lys Val Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Gln Ala Thr Asp Met Asp  
 290 295 300

Gly Asp Gly Ser Thr Thr Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu Asp  
 305 310 315 320

Ala Asn Asp Asn Ala Pro Met Phe Asp Pro Gln Lys Tyr Glu Ala His  
 325 330 335

Val Pro Glu Asn Ala Val Gly His Glu Val Gln Arg Leu Thr Val Thr  
 340 345 350

Asp Leu Asp Ala Pro Asn Ser Pro Ala Trp Arg Ala Thr Tyr Leu Ile  
 355 360 365

Met Gly Gly Asp Asp Gly Asp His Phe Thr Ile Thr Thr His Pro Glu

370

375

380

Ser Asn Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu Asp Phe Glu Ala  
 385 390 395 400

Lys Asn Gln His Thr Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe  
 405 410 415

Val Leu Lys Leu Pro Thr Ser Thr Ala Thr Ile Val Val His Val Glu  
 420 425 430

Asp Val Asn Glu Ala Pro Val Phe Val Pro Pro Ser Lys Val Val Glu  
 435 440 445

Val Gln Glu Gly Ile Pro Thr Gly Glu Pro Val Cys Val Tyr Thr Ala  
 450 455 460

Glu Asp Pro Asp Lys Glu Asn Gln Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Leu Arg  
 465 470 475 480

Asp Pro Ala Gly Trp Leu Ala Met Asp Pro Asp Ser Gly Gln Val Thr  
 485 490 495

Ala Val Gly Thr Leu Asp Arg Glu Asp Glu Gln Phe Val Arg Asn Asn  
 500 505 510

Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr  
 515 520 525

Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr Leu Ile Asp Val Asn Asp His  
 530 535 540

Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro  
 545 550 555 560

Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu Ser Pro His Thr  
 565 570 575

Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr  
 580 585 590

Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys  
 595 600 605

Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser Asp His  
 610 615 620

Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys  
 625 630 635 640

His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile  
 645 650 655

Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val  
 660 665 670

Leu Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu  
 675 680 685

Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu  
 690 695 700

Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr Asp Ile Thr Gln Leu His Arg  
 705 710 715 720

Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro  
 725 730 735

Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp  
 740 745 750

Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp  
 755 760 765

Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly  
 770 775 780

Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser  
 785 790 795 800

Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe

805

810

815

Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly Gly Glu Asp Asp  
 820 825

<210> 3  
 <211> 3107  
 <212> DNA  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (34)..(2994)

<400> 3

```

aagcggcagg agcagcgttg gcaccggcga acc atg gct ggg att ttc tat ttc           54
                               Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe
                               1             5

gcc cta ttt tgc tgt ctc ttc ggg att tgc gac gct gtc aca ggt tcc           102
Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser
          10             15             20

agg gta tac ccc gcg aat gaa gtt acc tta ttg gat tcc aga tct gtt           150
Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val
          25             30             35

cag gga gaa ctt ggg tgg ata gca agc cct ctg gaa gga ggg tgg gag           198
Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ala Ser Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu
          40             45             50             55

gaa gtg agt atc atg gat gaa aaa aat aca cca atc cga acc tac caa           246
Glu Val Ser Ile Met Asp Glu Lys Asn Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln
          60             65             70

gtg tgc aat gtg atg gaa ccc agc cag aat aac tgg cta cga act gat           294
Val Cys Asn Val Met Glu Pro Ser Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp
          75             80             85

tgg atc acc cga gaa ggg gct cag agg gtg tat att gag att aaa ttc           342
Trp Ile Thr Arg Glu Gly Ala Gln Arg Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe
          90             95             100

acc ttg agg gac tgc aat agt ctt ccg ggc gtc atg ggg act tgc aag           390
Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro Gly Val Met Gly Thr Cys Lys
          105             110             115

gag acg ttt aac ctg tac tac tat gaa tca gac aac gac aaa gag cgt           438
Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr Glu Ser Asp Asn Asp Lys Glu Arg
          120             125             130             135
  
```

ttc atc aga gag aac cag ttt gtc aaa att gac acc att gct gct gat Phe Ile Arg Glu Asn Gln Phe Val Lys Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp 140 145 150	486
gag agc ttc acc caa gtg gac att ggt gac aga atc atg aag ctg aac Glu Ser Phe Thr Gln Val Asp Ile Gly Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn 155 160 165	534
acc gag atc cgg gat gta ggg cca tta agc aaa aag ggg ttt tac ctg Thr Glu Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu 170 175 180	582
gct ttt cag gat gtg ggg gcc tgc atc gcc ctg gta tca gtc cgt gtg Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile Ala Leu Val Ser Val Arg Val 185 190 195	630
ttc tat aaa aag tgt cca ctc aca gtc cgc aat ctg gcc cag ttt cct Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Leu Thr Val Arg Asn Leu Ala Gln Phe Pro 200 205 210 215	678
gac acc atc aca ggg gct gat acg tct tcc ctg gtg gaa gtt cga ggc Asp Thr Ile Thr Gly Ala Asp Thr Ser Ser Leu Val Glu Val Arg Gly 220 225 230	726
tcc tgt gtc aac aac tca gaa gag aaa gat gtg cca aaa atg tac tgt Ser Cys Val Asn Asn Ser Glu Glu Lys Asp Val Pro Lys Met Tyr Cys 235 240 245	774
ggg gca gat ggt gaa tgg ctg gta ccc att ggc aac tgc cta tgc aac Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu Cys Asn 250 255 260	822
gct ggg cat gag gag cgg agc gga gaa tgc caa gct tgc aaa att gga Ala Gly His Glu Glu Arg Ser Gly Glu Cys Gln Ala Cys Lys Ile Gly 265 270 275	870
tat tac aag gct ctc tcc acg gat gcc acc tgt gcc aag tgc cca ccc Tyr Tyr Lys Ala Leu Ser Thr Asp Ala Thr Cys Ala Lys Cys Pro Pro 280 285 290 295	918
cac agc tac tct gtc tgg gaa gga gcc acc tcg tgc acc tgt gac cga His Ser Tyr Ser Val Trp Glu Gly Ala Thr Ser Cys Thr Cys Asp Arg 300 305 310	966
ggc ttt ttc aga gct gac aac gat gct gcc tct atg ccc tgc acc cgt Gly Phe Phe Arg Ala Asp Asn Asp Ala Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg 315 320 325	1014
cca cca tct gct ccc ctg aac ttg att tca aat gtc aac gag aca tct Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu Ile Ser Asn Val Asn Glu Thr Ser 330 335 340	1062
gtg aac ttg gaa tgg agt agc cct cag aat aca ggt ggc cgc cag gac Val Asn Leu Glu Trp Ser Ser Pro Gln Asn Thr Gly Gly Arg Gln Asp 1110	1110

345	350	355	
att tcc tat aat gtg gta tgc aag aaa tgt gga gct ggt gac ccc agc			1158
Ile Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys Gly Ala Gly Asp Pro Ser			
360	365	370	375
aag tgc cga ccc tgt gga agt ggg gtc cac tac acc cca cag cag aat			1206
Lys Cys Arg Pro Cys Gly Ser Gly Val His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn			
	380	385	390
ggc ttg aag acc acc aaa gtc tcc atc act gac ctc cta gct cat acc			1254
Gly Leu Lys Thr Thr Lys Val Ser Ile Thr Asp Leu Leu Ala His Thr			
	395	400	405
aat tac acc ttt gaa atc tgg gct gtg aat gga gtg tcc aaa tat aac			1302
Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Trp Ala Val Asn Gly Val Ser Lys Tyr Asn			
	410	415	420
cct aac cca gac caa tca gtt tct gtc act gtg acc acc aac caa gca			1350
Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val Ser Val Thr Val Thr Thr Asn Gln Ala			
	425	430	435
gca cca tca tcc att gct ttg gtc cag gct aaa gaa gtc aca aga tac			1398
Ala Pro Ser Ser Ile Ala Leu Val Gln Ala Lys Glu Val Thr Arg Tyr			
	440	445	455
agt gtg gca ctg gct tgg ctg gaa cca gat cgg ccc aat ggg gta atc			1446
Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu Glu Pro Asp Arg Pro Asn Gly Val Ile			
	460	465	470
ctg gaa tat gaa gtc aag tat tat gag aag gat cag aat gag cga agc			1494
Leu Glu Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu Lys Asp Gln Asn Glu Arg Ser			
	475	480	485
tat cgt ata gtt cgg aca gct gcc agg aac aca gat atc aaa ggc ctg			1542
Tyr Arg Ile Val Arg Thr Ala Ala Arg Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu			
	490	495	500
aac cct ctc act tcc tat gtt ttc cac gtg cga gcc agg aca gca gct			1590
Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala			
	505	510	515
ggc tat gga gac ttc agt gag ccc ttg gag gtt aca acc aac aca gtg			1638
Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu Glu Val Thr Thr Asn Thr Val			
	520	525	530
cct tcc cgg atc att gga gat ggg gct aac tcc aca gtc ctt ctg gtc			1686
Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala Asn Ser Thr Val Leu Leu Val			
	540	545	550
tct gtc tgg ggc agt gtg gtg ctg gtg gta att ctc att gca gct ttt			1734
Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe			
	555	560	565

gtc atc agc cgg aga cgg agt aaa tac agt aaa gcc aaa caa gaa gcg Val ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala 570 575 580	1782
gat gaa gag aaa cat ttg aat caa ggt gta aga aca tat gtg gac ccc Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro 585 590 595	1830
ttt acg tac gaa gat ccc aac caa gca gtg cga gag ttt gcc aaa gaa Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu 600 605 610 615	1878
att gac gca tcc tgc att aag att gaa aaa gtt ata gga gtt ggt gaa Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu Lys Val Ile Gly Val Gly Glu 620 625 630	1926
ttt ggt gag gta tgc agt ggg cgt ctc aaa gtg cct ggc aag aga gag Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu 635 640 645	1974
atc tgt gtg gct atc aag act ctg aaa gct ggt tat aca gac aaa cag Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln 650 655 660	2022
agg aga gac ttc ctg agt gag gcc agc atc atg gga cag ttt gac cat Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser Ile Met Gly Gln Phe Asp His 665 670 675	2070
ccg aac atc att cac ttg gaa ggc gtg gtc act aaa tgt aaa cca gta Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val Val Thr Lys Cys Lys Pro Val 680 685 690 695	2118
atg atc ata aca gag tac atg gag aat ggc tcc ttg gat gca ttc ctc Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu 700 705 710	2166
agg aaa aat gat ggc aga ttt aca gtc att cag ctg gtg ggc atg ctt Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu 715 720 725	2214
cgt ggc att ggg tct ggg atg aag tat tta tct gat atg agc tat gtg Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val 730 735 740	2262
cat cgt gat ctg gcc gca cgg aac atc ctg gtg aac agc aac ttg gtc His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val 745 750 755	2310
tgc aaa gtg tct gat ttt ggc atg tcc cga gtg ctt gag gat gat ccg Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro 760 765 770 775	2358
gaa gca gct tac acc acc agg ggt ggc aag att cct atc cgg tgg act Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr	2406

780	785	790	
gcg cca gaa gca att gcc tat cgt aaa ttc aca tca gca agt gat gta Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val 795 800 805			2454
tgg agc tat gga atc gtt atg tgg gaa gtg atg tcg tac ggg gag agg Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg 810 815 820			2502
ccc tat tgg gat atg tcc aat caa gat gtg att aaa gcc att gag gaa Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu 825 830 835			2550
ggc tat cgg tta ccc cct cca atg gac tgc ccc att gcg ctc cac cag Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp Cys Pro Ile Ala Leu His Gln 840 845 850 855			2598
ctg atg cta gac tgc tgg cag aag gag agg agc gac agg cct aaa ttt Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe 860 865 870			2646
ggg cag att gtc aac atg ttg gac aaa ctc atc cgc aac ccc aac agc Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser 875 880 885			2694
ttg aag agg aca ggg acg gag agc tcc aga cct aac act gcc ttg ttg Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu 890 895 900			2742
gat cca agc tcc cct gaa ttc tct gct gtg gta tca gtg ggc gat tgg Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala Val Val Ser Val Gly Asp Trp 905 910 915			2790
ctc cag gcc att aaa atg gac cgg tat aag gat aac ttc aca gct gct Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala 920 925 930 935			2838
ggt tat acc aca cta gag gct gtg gtg cac gtg aac cag gag gac ctg Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val Asn Gln Glu Asp Leu 940 945 950			2886
gca aga att ggt atc aca gcc atc acg cac cag aat aag att ttg agc Ala Arg Ile Gly Ile Thr Ala Ile Thr His Gln Asn Lys Ile Leu Ser 955 960 965			2934
agt gtc cag gca atg cga acc caa atg cag cag atg cac ggc aga atg Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met Gln Gln Met His Gly Arg Met 970 975 980			2982
gtt ccc gtc tga gccagtactg aataaactca aaactcttga aattagttaa Val Pro Val 985			3034



cctcatccat gcactttaat tgaagaactg cacttttttt acttcgtcctt cgccctctga 3094

aattaaagaa atg 3107

<210> 4

<211> 986

<212> PRT

<213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 4

Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile  
1 5 10 15

Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr  
20 25 30

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

Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu Glu Val Ser Ile Met Asp Glu Lys Asn  
50 55 60

Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val Met Glu Pro Ser Gln  
65 70 75 80

Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp Trp Ile Thr Arg Glu Gly Ala Gln Arg  
85 90 95

Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro  
100 105 110

Gly Val Met Gly Thr Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr Glu  
115 120 125

Ser Asp Asn Asp Lys Glu Arg Phe Ile Arg Glu Asn Gln Phe Val Lys  
130 135 140

Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser Phe Thr Gln Val Asp Ile Gly  
145 150 155 160

Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu  
165 170 175

Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile  
 180 185 190

Ala Leu Val Ser Val Arg Val Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Leu Thr Val  
 195 200 205

Arg Asn Leu Ala Gln Phe Pro Asp Thr Ile Thr Gly Ala Asp Thr Ser  
 210 215 220

Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Asn Asn Ser Glu Glu Lys  
 225 230 235 240

Asp Val Pro Lys Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro  
 245 250 255

Ile Gly Asn Cys Leu Cys Asn Ala Gly His Glu Glu Arg Ser Gly Glu  
 260 265 270

Cys Gln Ala Cys Lys Ile Gly Tyr Tyr Lys Ala Leu Ser Thr Asp Ala  
 275 280 285

Thr Cys Ala Lys Cys Pro Pro His Ser Tyr Ser Val Trp Glu Gly Ala  
 290 295 300

Thr Ser Cys Thr Cys Asp Arg Gly Phe Phe Arg Ala Asp Asn Asp Ala  
 305 310 315 320

Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu Ile  
 325 330 335

Ser Asn Val Asn Glu Thr Ser Val Asn Leu Glu Trp Ser Ser Pro Gln  
 340 345 350

Asn Thr Gly Gly Arg Gln Asp Ile Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys  
 355 360 365

Cys Gly Ala Gly Asp Pro Ser Lys Cys Arg Pro Cys Gly Ser Gly Val  
 370 375 380

His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu Lys Thr Thr Lys Val Ser Ile  
385 390 395 400

Thr Asp Leu Leu Ala His Thr Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Trp Ala Val  
405 410 415

Asn Gly Val Ser Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val Ser Val  
420 425 430

Thr Val Thr Thr Asn Gln Ala Ala Pro Ser Ser Ile Ala Leu Val Gln  
435 440 445

Ala Lys Glu Val Thr Arg Tyr Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu Glu Pro  
450 455 460

Asp Arg Pro Asn Gly Val Ile Leu Glu Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu  
465 470 475 480

Lys Asp Gln Asn Glu Arg Ser Tyr Arg Ile Val Arg Thr Ala Ala Arg  
485 490 495

Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His  
500 505 510

Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu  
515 520 525

Glu Val Thr Thr Asn Thr Val Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala  
530 535 540

Asn Ser Thr Val Leu Leu Val Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val  
545 550 555 560

Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr  
565 570 575

Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly  
580 585 590

Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala  
595 600 605

Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu  
610 615 620

Lys Val Ile Gly Val Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu  
625 630 635 640

Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys  
645 650 655

Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser  
660 665 670

Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val  
675 680 685

Val Thr Lys Cys Lys Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn  
690 695 700

Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val  
705 710 715 720

Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr  
725 730 735

Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile  
740 745 750

Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser  
755 760 765

Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly  
770 775 780

Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys  
785 790 795 800

Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu  
805 810 815

Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp  
 820 825 830

Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp  
 835 840 845

Cys Pro Ile Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu  
 850 855 860

Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys  
 865 870 875 880

Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser  
 885 890 895

Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala  
 900 905 910

Val Val Ser Val Gly Asp Trp Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr  
 915 920 925

Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val  
 930 935 940

His Val Asn Gln Glu Asp Leu Ala Arg Ile Gly Ile Thr Ala Ile Thr  
 945 950 955 960

His Gln Asn Lys Ile Leu Ser Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met  
 965 970 975

Gln Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val  
 980 985

<210> 5  
 <211> 4349  
 <212> DNA  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (445)..(3093)



ttt agg aaa aaa gaa gaa cta gtc agg ttg gtg aca ttg gtc cat cac Phe Arg Lys Lys Glu Glu Leu Val Arg Leu Val Thr Leu Val His His 155 160 165	951
atg ggt gga gtt att cga aaa gac ttt aat tca aaa gtt aca cat ttg Met Gly Gly Val Ile Arg Lys Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu 170 175 180 185	999
gtg gca aat tgt aca caa gga gaa aaa ttc agg gtt gct gtg agt cta Val Ala Asn Cys Thr Gln Gly Glu Lys Phe Arg Val Ala Val Ser Leu 190 195 200	1047
ggt act cca att atg aag cca gaa tgg att tat aaa gct tgg gaa agg Gly Thr Pro Ile Met Lys Pro Glu Trp Ile Tyr Lys Ala Trp Glu Arg 205 210 215	1095
cgg aat gaa cag gat ttc tat gca gca gtt gat gac ttt aga aat gaa Arg Asn Glu Gln Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe Arg Asn Glu 220 225 230	1143
ttt aaa gtt cct cca ttt caa gat tgt att tta agt ttc ctg gga ttt Phe Lys Val Pro Pro Phe Gln Asp Cys Ile Leu Ser Phe Leu Gly Phe 235 240 245	1191
tca gat gaa gag aaa acc aat atg gaa gaa atg act gaa atg caa gga Ser Asp Glu Glu Lys Thr Asn Met Glu Glu Met Thr Glu Met Gln Gly 250 255 260 265	1239
ggt aaa tat tta ccg ctt gga gat gaa aga tgc act cac ctt gta gtt Gly Lys Tyr Leu Pro Leu Gly Asp Glu Arg Cys Thr His Leu Val Val 270 275 280	1287
gaa gag aat ata gta aaa gat ctt ccc ttt gaa cct tca aag aaa ctt Glu Glu Asn Ile Val Lys Asp Leu Pro Phe Glu Pro Ser Lys Lys Leu 285 290 295	1335
tat gtt gtc aag caa gag tgg ttc tgg gga agc att caa atg gat gcc Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp Phe Trp Gly Ser Ile Gln Met Asp Ala 300 305 310	1383
cga gct gga gaa act atg tat tta tat gaa aag gca aat act cct gag Arg Ala Gly Glu Thr Met Tyr Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu 315 320 325	1431
ctc aag aaa tca gtg tca atg ctt tct cta aat acc cct aac agc aat Leu Lys Lys Ser Val Ser Met Leu Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Asn 330 335 340 345	1479
cgc aaa cga cgt cgt tta aaa gaa aca ctt gct cag ctt tca aga gag Arg Lys Arg Arg Arg Leu Lys Glu Thr Leu Ala Gln Leu Ser Arg Glu 350 355 360	1527
aca gac gtg tca cca ttt cca ccc cgt aag cgc cca tca gct gag cat	1575

Thr	Asp	Val	Ser	Pro	Phe	Pro	Pro	Arg	Lys	Arg	Pro	Ser	Ala	Glu	His		
			365					370					375				
tcc	ctt	tcc	ata	ggg	tca	ctc	cta	gat	atc	tcc	aac	aca	cca	gag	tct		1623
Ser	Leu	Ser	Ile	Gly	Ser	Leu	Leu	Asp	Ile	Ser	Asn	Thr	Pro	Glu	Ser		
		380					385					390					
agc	att	aac	tat	gga	gac	acc	cca	aag	tct	tgt	act	aag	tct	tct	aaa		1671
Ser	Ile	Asn	Tyr	Gly	Asp	Thr	Pro	Lys	Ser	Cys	Thr	Lys	Ser	Ser	Lys		
	395					400					405						
agc	tcc	act	cca	ggt	cct	tca	aag	cag	tca	gca	agg	tgg	caa	ggt	gca		1719
Ser	Ser	Thr	Pro	Val	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Ala	Arg	Trp	Gln	Val	Ala		
410					415					420					425		
aaa	gag	ctt	tat	caa	act	gaa	agt	aat	tat	ggt	aat	ata	ttg	gca	aca		1767
Lys	Glu	Leu	Tyr	Gln	Thr	Glu	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr		
				430					435					440			
att	att	cag	tta	ttt	caa	gta	cca	ttg	gaa	gag	gaa	gga	caa	cgt	ggt		1815
Ile	Ile	Gln	Leu	Phe	Gln	Val	Pro	Leu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gln	Arg	Gly		
			445					450					455				
gga	cct	atc	ctt	gca	cca	gag	gag	att	aag	act	att	ttt	ggt	agc	atc		1863
Gly	Pro	Ile	Leu	Ala	Pro	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr	Ile	Phe	Gly	Ser	Ile		
		460					465					470					
cca	gat	atc	ttt	gat	gta	cac	act	aag	ata	aag	gat	gat	ctt	gaa	gac		1911
Pro	Asp	Ile	Phe	Asp	Val	His	Thr	Lys	Ile	Lys	Asp	Asp	Leu	Glu	Asp		
	475					480					485						
ctt	ata	ggt	aat	tgg	gat	gag	agc	aaa	agc	att	ggt	gac	att	ttt	ctg		1959
Leu	Ile	Val	Asn	Trp	Asp	Glu	Ser	Lys	Ser	Ile	Gly	Asp	Ile	Phe	Leu		
490					495					500					505		
aaa	tat	tca	aaa	gat	ttg	gta	aaa	acc	tac	cct	ccc	ttt	gta	aac	ttc		2007
Lys	Tyr	Ser	Lys	Asp	Leu	Val	Lys	Thr	Tyr	Pro	Pro	Phe	Val	Asn	Phe		
				510					515					520			
ttt	gaa	atg	agc	aag	gaa	aca	att	att	aaa	tgt	gaa	aaa	cag	aaa	cca		2055
Phe	Glu	Met	Ser	Lys	Glu	Thr	Ile	Ile	Lys	Cys	Glu	Lys	Gln	Lys	Pro		
			525					530					535				
aga	ttt	cat	gct	ttt	ctc	aag	ata	aac	caa	gca	aaa	cca	gaa	tgt	gga		2103
Arg	Phe	His	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ala	Lys	Pro	Glu	Cys	Gly		
		540					545					550					
cgg	cag	agc	ctt	ggt	gaa	ctt	ctt	atc	cga	cca	gta	cag	agg	tta	ccc		2151
Arg	Gln	Ser	Leu	Val	Glu	Leu	Leu	Ile	Arg	Pro	Val	Gln	Arg	Leu	Pro		
		555				560					565						
agt	ggt	gca	tta	ctt	tta	aat	gat	ctt	aag	aag	cat	aca	gct	gat	gaa		2199
Ser	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Asn	Asp	Leu	Lys	Lys	His	Thr	Ala	Asp	Glu		
					575					580					585		



aat cca gac aaa agc act tta gaa aaa gct att gga tca ctg aag gaa Asn Pro Asp Lys Ser Thr Leu Glu Lys Ala Ile Gly Ser Leu Lys Glu 590 595 600	2247
gta atg acg cat att aat gag gat aag aga aaa aca gaa gct caa aag Val Met Thr His Ile Asn Glu Asp Lys Arg Lys Thr Glu Ala Gln Lys 605 610 615	2295
caa att ttt gat gtt gtt tat gaa gta gat gga tgc cca gct aat ctt Gln Ile Phe Asp Val Val Tyr Glu Val Asp Gly Cys Pro Ala Asn Leu 620 625 630	2343
tta tct tct cac cga agc tta gta cag cgg gtt gaa aca att tct cta Leu Ser Ser His Arg Ser Leu Val Gln Arg Val Glu Thr Ile Ser Leu 635 640 645	2391
ggt gag cac ccc tgt gac aga gga gaa caa gta act ctc ttc ctc ttc Gly Glu His Pro Cys Asp Arg Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu Phe 650 655 660 665	2439
aat gat tgc cta gag ata gca aga aaa cgg cac aag gtt att ggc act Asn Asp Cys Leu Glu Ile Ala Arg Lys Arg His Lys Val Ile Gly Thr 670 675 680	2487
ttt agg agt cct cat ggc caa acc cga ccc cca gct tct ctt aag cat Phe Arg Ser Pro His Gly Gln Thr Arg Pro Pro Ala Ser Leu Lys His 685 690 695	2535
att cac cta atg cct ctt tct cag att aag aag gta ttg gac ata aga Ile His Leu Met Pro Leu Ser Gln Ile Lys Lys Val Leu Asp Ile Arg 700 705 710	2583
gag aca gaa gat tgc cat aat gct ttt gcc ttg ctt gtg agg cca cca Glu Thr Glu Asp Cys His Asn Ala Phe Ala Leu Leu Val Arg Pro Pro 715 720 725	2631
aca gag cag gca aat gtg cta ctc agt ttc cag atg aca tca gat gaa Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu Leu Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu 730 735 740 745	2679
ctt cca aaa gaa aac tgg cta aag atg ctg tgt cga cat gta gct aac Leu Pro Lys Glu Asn Trp Leu Lys Met Leu Cys Arg His Val Ala Asn 750 755 760	2727
acc att tgt aaa gca gat gct gag aat ctt att tat act gct gat cca Thr Ile Cys Lys Ala Asp Ala Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Ala Asp Pro 765 770 775	2775
gaa tcc ttt gaa gta aat aca aaa gat atg gac agt aca ttg agt aga Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg 780 785 790	2823
gca tca aga gca ata aaa aag act tca aaa aag gtt aca aga gca ttc	2871

Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys Thr Ser Lys Lys Val Thr Arg Ala Phe 795 800 805	
tct ttc tcc aaa act cca aaa aga gct ctt cga agg gct ctt atg aca Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Met Thr 810 815 820 825	2919
tcc cac ggc tca gtg gag gga aga agt cct tcc agc aat gat aag cat Ser His Gly Ser Val Glu Gly Arg Ser Pro Ser Ser Asn Asp Lys His 830 835 840	2967
gta atg agt cgt ctt tct agc aca tca tca tta gca ggt atc cct tct Val Met Ser Arg Leu Ser Ser Thr Ser Ser Leu Ala Gly Ile Pro Ser 845 850 855	3015
ccc tcc ctt gtc agc ctt cct tcc ttc ttt gaa agg aga agt cat acg Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr 860 865 870	3063
tta agt aga tct aca act cat ttg ata tga agcgttacca aaatcttaa Leu Ser Arg Ser Thr Thr His Leu Ile 875 880	3113
ttatagaaat gtatagacac ctcaactca aataagaac tgacttaaat ggtacttgta	3173
attagcacgt tggtgaaagc tggaaggaag ataaataaca ctaaactatg ctatttgatt	3233
tttcttcttg aaagagtaag gttacctgt tacattttca agttaattca tgtaaaaaat	3293
gatagtgatt ttgatgtaat ttatctcttg tttgaatctg tcattcaaag gccaataatt	3353
taagttgcta tcagctgata ttagtagctt tgcaaccctg atagagtaaa taaattttat	3413
gggtgggtgc caaactgc tgtgaatcta tttgtatagt atccatgaat gaatttatgg	3473
aaatagatat ttgtgcagct caatttatgc agagattaaa tgacatcata atactggatg	3533
aaaacttgca tagaattctg attaaatagt gggctctgtt cacatgtgca gtttgaagta	3593
tttaaataac cactcctttc acagtttatt ttctttctca gcgttttcaa gatctagcat	3653
gtggatttta aaagatttgc cctcattaac aagaataaca tttaaaggag attgtttcaa	3713
aatatttttg caaattgaga taaggacaga aagattgaga aacattgtat attitgcaa	3773
aacaagatgt ttgtagctgt ttcagagaga gtacgglata tttatggtaa tttatccac	3833
tagcaaatct tgatttagtt tgatagctgt cgtcgggaatt ttattttgaa ggataagacc	3893
atgggaaaat tgtggtaaag actgtttgta cccitcatga aataattctg aagttgccat	3953
cagttttact aatcttctgt gaaatgcata gatatgcgca tgttcaactt tttattgtgg	4013
tcttataatt aatgtaaaa ttgaaaattc atttgcctgt tcaaagtgat atatctttca	4073

caatagcctt tttatagtca gtaattcaga ataatcaagt tcatatggat aaatgcattt 4133  
 ttatttccta tttctttagg gagtgctaca aatgtttgtc acttaaattt caagtttctg 4193  
 ttttaatagt taactgacta tagattgttt tctatgccat gtatgtgccca cttctgagag 4253  
 tagtaaatga ctctttgcta catittaaaa gcaattgtat tagtaagaac tttgtaaata 4313  
 aatacctaaa acccaagigt aaaaaaaaaa aaaaaa 4349

<210> 6  
 <211> 882  
 <212> PRT  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 6

Met Ala Glu Asn Ser Val Leu Thr Ser Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu  
1 5 10 15

Ala Asp Ser Ser Ile Phe Asp Ser Lys Val Thr Glu Ile Ser Lys Glu  
20 25 30

Asn Leu Leu Ile Gly Ser Thr Ser Tyr Val Glu Glu Met Pro Gln Ile  
35 40 45

Glu Thr Arg Val Ile Leu Val Gln Glu Ala Gly Lys Gln Glu Glu Leu  
50 55 60

Ile Lys Ala Leu Lys Asp Ile Lys Val Gly Phe Val Lys Met Glu Ser  
65 70 75 80

Val Glu Glu Phe Glu Gly Leu Asp Ser Pro Glu Phe Glu Asn Val Phe  
85 90 95

Val Val Thr Asp Phe Gln Asp Ser Val Phe Asn Asp Leu Tyr Lys Ala  
100 105 110

Asp Cys Arg Val Ile Gly Pro Pro Val Val Leu Asn Cys Ser Gln Lys  
115 120 125

Gly Glu Pro Leu Pro Phe Ser Cys Arg Pro Leu Tyr Cys Thr Ser Met  
130 135 140

Met Asn Leu Val Leu Cys Phe Thr Gly Phe Arg Lys Lys Glu Glu Leu  
 145 150 155 160

Val Arg Leu Val Thr Leu Val His His Met Gly Gly Val Ile Arg Lys  
 165 170 175

Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu Val Ala Asn Cys Thr Gln Gly  
 180 185 190

Glu Lys Phe Arg Val Ala Val Ser Leu Gly Thr Pro Ile Met Lys Pro  
 195 200 205

Glu Trp Ile Tyr Lys Ala Trp Glu Arg Arg Asn Glu Gln Asp Phe Tyr  
 210 215 220

Ala Ala Val Asp Asp Phe Arg Asn Glu Phe Lys Val Pro Pro Phe Gln  
 225 230 235 240

Asp Cys Ile Leu Ser Phe Leu Gly Phe Ser Asp Glu Glu Lys Thr Asn  
 245 250 255

Met Glu Glu Met Thr Glu Met Gln Gly Gly Lys Tyr Leu Pro Leu Gly  
 260 265 270

Asp Glu Arg Cys Thr His Leu Val Val Glu Glu Asn Ile Val Lys Asp  
 275 280 285

Leu Pro Phe Glu Pro Ser Lys Lys Leu Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp  
 290 295 300

Phe Trp Gly Ser Ile Gln Met Asp Ala Arg Ala Gly Glu Thr Met Tyr  
 305 310 315 320

Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu Leu Lys Lys Ser Val Ser Met  
 325 330 335

Leu Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Asn Arg Lys Arg Arg Arg Leu Lys  
 340 345 350

Glu Thr Leu Ala Gln Leu Ser Arg Glu Thr Asp Val Ser Pro Phe Pro

355

360

365

Pro Arg Lys Arg Pro Ser Ala Glu His Ser Leu Ser Ile Gly Ser Leu  
 370 375 380

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

Pro Lys Ser Cys Thr Lys Ser Ser Lys Ser Ser Thr Pro Val Pro Ser  
 405 410 415

Lys Gln Ser Ala Arg Trp Gln Val Ala Lys Glu Leu Tyr Gln Thr Glu  
 420 425 430

Ser Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile Ile Gln Leu Phe Gln Val  
 435 440 445

Pro Leu Glu Glu Glu Gly Gln Arg Gly Gly Pro Ile Leu Ala Pro Glu  
 450 455 460

Glu Ile Lys Thr Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe Asp Val His  
 465 470 475 480

Thr Lys Ile Lys Asp Asp Leu Glu Asp Leu Ile Val Asn Trp Asp Glu  
 485 490 495

Ser Lys Ser Ile Gly Asp Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val  
 500 505 510

Lys Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe Phe Glu Met Ser Lys Glu Thr  
 515 520 525

Ile Ile Lys Cys Glu Lys Gln Lys Pro Arg Phe His Ala Phe Leu Lys  
 530 535 540

Ile Asn Gln Ala Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu Val Glu Leu  
 545 550 555 560

Leu Ile Arg Pro Val Gln Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu Asn  
 565 570 575

Asp Leu Lys Lys His Thr Ala Asp Glu Asn Pro Asp Lys Ser Thr Leu  
 580 585 590

Glu Lys Ala Ile Gly Ser Leu Lys Glu Val Met Thr His Ile Asn Glu  
 595 600 605

Asp Lys Arg Lys Thr Glu Ala Gln Lys Gln Ile Phe Asp Val Val Tyr  
 610 615 620

Glu Val Asp Gly Cys Pro Ala Asn Leu Leu Ser Ser His Arg Ser Leu  
 625 630 635 640

Val Gln Arg Val Glu Thr Ile Ser Leu Gly Glu His Pro Cys Asp Arg  
 645 650 655

Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu Phe Asn Asp Cys Leu Glu Ile Ala  
 660 665 670

Arg Lys Arg His Lys Val Ile Gly Thr Phe Arg Ser Pro His Gly Gln  
 675 680 685

Thr Arg Pro Pro Ala Ser Leu Lys His Ile His Leu Met Pro Leu Ser  
 690 695 700

Gln Ile Lys Lys Val Leu Asp Ile Arg Glu Thr Glu Asp Cys His Asn  
 705 710 715 720

Ala Phe Ala Leu Leu Val Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu  
 725 730 735

Leu Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu Pro Lys Glu Asn Trp Leu  
 740 745 750

Lys Met Leu Cys Arg His Val Ala Asn Thr Ile Cys Lys Ala Asp Ala  
 755 760 765

Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr  
 770 775 780

Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys



# I610939

30	35	40	
acc aga agc caa cta gcc aac aca gag ccc acc aag ggc ctt cca gac			376
Thr Arg Ser Gln Leu Ala Asn Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp			
45	50	55	
cat cca tcc aga agc atg tga taagacctcc ttccatactg gccatatttt			427
His Pro Ser Arg Ser Met			
60			
ggaacactga cctagacatg tccagatggg agtcccattc ctagcagaca agctgagcac			487
cgttgtaacc agagaactat tactaggcct tgaagaacct gtctaactgg atgctcattg			547
cctgggcaag gcctgtttag gccggittcg gtggctcatg cctgtaatcc tagcactttg			607
ggaggctgag gtgggtggat cacctgaggt caggagttcg agaccagcct cgccaacatg			667
gcgaaacccc atcttacta aaaatacaaa agttagctgg gtgtggtggc agaggcctgt			727
aatcccagtt ccttgggagg ctgaggcggg agaattgctt gaaccggggg acggaggttg			787
cagtgaaccg agatcgcact gctgtaccca gcctgggcca cagtgaaga ctccatctca			847
aaaaaaaa gaaaagaaaa agcctgttta atgcacaggt gtgagtggat tgcttatggc			907
tatgagatag gttgatctcg cccttacccc ggggtctggt gtatgctgtg ctttcctcag			967
cagtatggct ctgacatctc ttagatgtcc caacttcagc tgttgggaga tggatatt			1027
ttcaacccta ctctctaac atctgtctgg ggttccttta gtcttgaatg tcttatgctc			1087
aattatttgg tgttgagcct ctcttcaca agagctctc catgtttgga tagcagttga			1147
agaggttggt tgggtgggct gttgggagtg aggatggagt gttcagtgcc catttctcat			1207
tttacatitt aaagtcgttc ctccaacata gtgtgtattg gtctgaaggg ggtggtggga			1267
tgccaaagcc tgctcaagtt atggacattg tggccacat gtggcttaaa tgatttttc			1327
taactaataa agtggaatat atatttcaaa aaaaaaaaa aaaaa			1372

<210> 8  
 <211> 63  
 <212> PRT  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 8

Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu  
 1 5 10 15



Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu Glu  
20 25 30

Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr Thr Arg Ser Gln Leu Ala Asn  
35 40 45

Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp His Pro Ser Arg Ser Met  
50 55 60

<210> 9  
<211> 3516  
<212> DNA  
<213> 人類 (Homo sapiens)

<220>  
<221> CDS  
<222> (767)..(1990)

<400> 9  
ggatcctgga gacaactttg ccgtgtgacg cgccgggagg actgcagggc ccgcgggcga 60  
gggctcggcg ccgctgtga gcgggcccgc gcggccggct ctcccgggca ccaagcttgc 120  
tccgcgccac tgcccgcggg cccgcggoga ggaagacctg cccgtctccg ccgcccggcg 180  
cccttctctg cgcgaggcag tgagggcgag gcgctcaggt gcgagcgcg ggccccgccg 240  
cagcgcgccg cgcagcgccg cgccaagccg cgcccggctc cgctccgggg ggctccagcg 300  
ccttcgcttc cgtctcagcc aagttagctg gaccgcctct ttcgccacct tccccagccg 360  
ccggccgaac cgccgctccc actgacgctg ctttcgcttc acccgaaccg gggctgcggg 420  
gccccgacg cggaaaggat ggggagaagg ctgcagatgc cgaggcgccc cgagacgccc 480  
gtcggcagc gaccgcgac ctccgccccg ccggcgcgcc cctcggggcc cccggggccc 540  
tcggcgcccc ttccctgccg cgcgggaacc cccgaggccc ggccggcccc ctccccctgc 600  
gagccggcgg cagccctccc ggcgggcggg cgggcggagg cccgggcggg cgcgggcgcg 660  
ggcgggggcg gggcggggcg gcgcgcccgg agcccggagc ccggccctgc gctcggctcg 720  
actcggctcg cctcgcggcg ggcgcccctg tcgccagcgg cgcacc atg gac ggg 775  
Met Asp Gly  
1  
ctg ccc ggt cgg gcg ctg ggg gcc gcc tgc ctt ctg ctg ctg gcg gcc 823  
Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu Ala Ala  
5 10 15

ggc tgg ctg ggg cct gag gcc tgg ggc tca ccc acg ccc ccg ccg acg Gly Trp Leu Gly Pro Glu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro Pro Pro Thr 20 25 30 35	871
cct gcc gcg ccg ccg cca ccc ccg cca ccc gga gcc ccg ggt ggc tcg Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser 40 45 50	919
cag gac acc tgt acg tcg tgc ggc ggc ttc cgg ccg cca gag gag ctc Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro Glu Glu Leu 55 60 65	967
ggc cga gtg gac gcc gac ttc ctg gag gcg gtg aag ccg cac atc ttg Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu 70 75 80	1015
agc cgc ctg cag atg cgg gcc cgg ccc aac atc acg cac gcc gtg cct Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His Ala Val Pro 85 90 95	1063
aag gcc gcc atg gtc acg gcc ctg cgc aag ctg cac gcg gcc aag gtg Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala Gly Lys Val 100 105 110 115	1111
cgc gag gac gcc cgc gtg gag atc ccg cac ctc gac gcc cac gcc agc Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly His Ala Ser 120 125 130	1159
ccg gcc gcc gac gcc cag gag cgc gtt tcc gaa atc atc agc ttc gcc Pro Gly Ala Asp Gly Gln Glu Arg Val Ser Glu Ile Ile Ser Phe Ala 135 140 145	1207
gag aca gat gcc ctc gcc tcc tcc cgg gtc cgc cta tac ttc ttc atc Glu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr Phe Phe Ile 150 155 160	1255
tcc aac gaa gcc aac cag aac ctg ttt gtg gtc cag gcc agc ctg tgg Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp 165 170 175	1303
ctt tac ctg aaa ctc ctg ccc tac gtc ctg gag aag gcc agc ccg ccg Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Glu Lys Gly Ser Arg Arg 180 185 190 195	1351
aag gtg ccg gtc aaa gtg tac ttc cag gag cag gcc cac ggt gac agg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Glu Gln Gly His Gly Asp Arg 200 205 210	1399
tgg aac atg gtg gag aag agg gtg gac ctc aag ccg agc gcc tgg cat Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser Gly Trp His 215 220 225	1447
acc ttc cca ctc acg gag gcc atc cag gcc ttg ttt gag ccg gcc gag	1495

Thr	Phe	Pro	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Gln	Ala	Leu	Phe	Glu	Arg	Gly	Glu		
		230					235					240					
cgg	cga	ctc	aac	cta	gac	gtg	cag	tgt	gac	agc	tgc	cag	gag	ctg	gcc		1543
Arg	Arg	Leu	Asn	Leu	Asp	Val	Gln	Cys	Asp	Ser	Cys	Gln	Glu	Leu	Ala		
	245					250					255						
gtg	gtg	ccg	gtg	ttc	gtg	gac	cca	ggc	gaa	gag	tgc	cac	cga	ccc	ttt		1591
Val	Val	Pro	Val	Phe	Val	Asp	Pro	Gly	Glu	Glu	Ser	His	Arg	Pro	Phe		
260					265					270					275		
gtg	gtg	gtg	cag	gct	cgg	ctg	ggc	gac	agc	agg	cac	cgc	att	cgc	aag		1639
Val	Val	Val	Gln	Ala	Arg	Leu	Gly	Asp	Ser	Arg	His	Arg	Ile	Arg	Lys		
				280					285					290			
cga	ggc	ctg	gag	tgc	gat	ggc	cgg	acc	aac	ctc	tgt	tgc	agg	caa	cag		1687
Arg	Gly	Leu	Glu	Cys	Asp	Gly	Arg	Thr	Asn	Leu	Cys	Cys	Arg	Gln	Gln		
			295					300					305				
ttc	ttc	att	gac	ttc	cgc	ctc	atc	ggc	tgg	aac	gac	tgg	atc	ata	gca		1735
Phe	Phe	Ile	Asp	Phe	Arg	Leu	Ile	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Ile	Ala		
		310					315					320					
ccc	acc	ggc	tac	tac	ggc	aac	tac	tgt	gag	ggc	agc	tgc	cca	gcc	tac		1783
Pro	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Cys	Glu	Gly	Ser	Cys	Pro	Ala	Tyr		
	325					330					335						
ctg	gca	ggg	gtc	ccc	ggc	tct	gcc	tcc	tcc	ttc	cac	acg	gct	gtg	gtg		1831
Leu	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Ser	Ala	Ser	Ser	Phe	His	Thr	Ala	Val	Val		
340					345					350					355		
aac	cag	tac	cgc	atg	cgg	ggt	ctg	aac	ccc	ggc	acg	gtg	aac	tcc	tgc		1879
Asn	Gln	Tyr	Arg	Met	Arg	Gly	Leu	Asn	Pro	Gly	Thr	Val	Asn	Ser	Cys		
				360					365					370			
tgc	att	ccc	acc	aag	ctg	agc	acc	atg	tcc	atg	ctg	tac	ttc	gat	gat		1927
Cys	Ile	Pro	Thr	Lys	Leu	Ser	Thr	Met	Ser	Met	Leu	Tyr	Phe	Asp	Asp		
			375					380					385				
gag	tac	aac	atc	gtc	aag	cgg	gac	gtg	ccc	aac	atg	att	gtg	gag	gag		1975
Glu	Tyr	Asn	Ile	Val	Lys	Arg	Asp	Val	Pro	Asn	Met	Ile	Val	Glu	Glu		
		390					395				400						
tgc	ggc	tgc	gcc	tga	cagt	gcaagg	caggggcacg	gtggtggggc	acggagggca								2030
Cys	Gly	Cys	Ala														
	405																
gtcccgggtg	ggcttcttcc	agccccccgc	gggaacgggg	tacacggtgg	gctgagtaca												2090
gtcattctgt	tggctgtgg	agatagtgcc	agggtcggc	ctgagatatt	tttctacagc												2150
ttcatagagc	aaccagtcaa	aaccagagcg	agaacctca	actgacatga	aatactttaa												2210
aatgcacacg	tagccacgca	cagccagacg	catcctgcc	cccacacagc	agcctccagg												2270

ataccagcaa atggatgCGG tgacaaatgg cagcttagct acaaatgcct gtcagtCGGA 2330  
gagaatgggg tgagcagcca ccattccacc agctggcccG gccacgtctc gaagtTgcGc 2390  
cttcccGagc acacataaaa gcacaaagac agagacGcag agagagagag agagccacGg 2450  
agaggaaaag cagatGcagG ggtggggagc gcagctCGgc ggaggctGcg tgtGccccgt 2510  
ggcttttacc aggcctGctc tgcctggctc gatgtctGct tcttcccagc ctgggatcct 2570  
tcgtGcttca aggcctgggg agcctGtct tccatGccct tGtcGagggG aagagacca 2630  
gaaaggacac aaccGtCag agacctggga gcagggGcaa tgaccGttg actGtttGtg 2690  
gcttggGcct ctGacatGac ttatgtgtgt gtgtgttttt ggggtggggG gggaggGaga 2750  
gaagaggggg ctaaatttga tGctttaact gatctccaac agttGacagG tcatccttGc 2810  
cagttGtata actGaaaaag gacttttcta ccaggtatga ccttttaagt gaaaatctga 2870  
attgttctaa atggaaagaa aaaaagtGc aatctgtGcc ctTcatTggg gacattcctc 2930  
taggactGgt ttggggacGg gtgggaatga cccttagGca aggggatGag accGcagGag 2990  
gaaatggcGg ggaggTggca ttcttGaaact gctGaggatG ggggtGtcc cctcagcGga 3050  
ggccaagggG ggggagcagc ctagttGgtc ttggagagat ggggaaggct ttcagctgat 3110  
ttGcagaagt tgcccatGtg ggcccaacca tcaggGctGg ccgtggacgt ggcccctGcc 3170  
cactcacctG cccGcctGcc cgcccGcccG catagcactt gcagacctGc ctgaacGcac 3230  
atgacatagc acttGccgat ctGcgtGtGc ccagaagtGg cccttggccG agcGccgaac 3290  
tcgctGcccc tctagatGtC caagtGccac gtGaaactatG caatttaaag ggtTgaccCa 3350  
cactagacGa aactggactc gtacgactct ttttatattt tttatacttG aatGaaatC 3410  
ctttGcttct tttttaagcG aatgattGct tttaatgttt Gcactgattt agttGcatGa 3470  
ttagtcagaa actGccattt gaaaaaaaag ttatttttat agcagc 3516

<210> 10  
<211> 407  
<212> PRT  
<213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 10

Met Asp Gly Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Trp Leu Gly Pro Glu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro  
20 25 30

Pro Pro Thr Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro  
35 40 45

Gly Gly Ser Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro  
50 55 60

Glu Glu Leu Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg  
65 70 75 80

His Ile Leu Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His  
85 90 95

Ala Val Pro Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala  
100 105 110

Gly Lys Val Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly  
115 120 125

His Ala Ser Pro Gly Ala Asp Gly Gln Glu Arg Val Ser Glu Ile Ile  
130 135 140

Ser Phe Ala Glu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr  
145 150 155 160

Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala  
165 170 175

Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Glu Lys Gly  
180 185 190

Ser Arg Arg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Glu Gln Gly His  
195 200 205

Gly Asp Arg Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser  
210 215 220

Gly Trp His Thr Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu Phe Glu



<221> CDS  
 <222> (28)..(2700)

<400> 11

tcttcggacc taggctgccc tgccgtc atg tcg caa ggg atc ctt tct ccg cca	54
Met Ser Gln Gly Ile Leu Ser Pro Pro	
1 5	
gcg ggc ttg ctg tcc gat gac gat gtc gta gtt tct ccc atg ttt gag	102
Ala Gly Leu Leu Ser Asp Asp Asp Val Val Val Ser Pro Met Phe Glu	
10 15 20 25	
tcc aca gct gca gat ttg ggg tct gtg gta cgc aag aac ctg cta tca	150
Ser Thr Ala Ala Asp Leu Gly Ser Val Val Arg Lys Asn Leu Leu Ser	
30 35 40	
gac tgc tct gtc gtc tct acc tcc cta gag gac aag cag cag gtt cca	198
Asp Cys Ser Val Val Ser Thr Ser Leu Glu Asp Lys Gln Gln Val Pro	
45 50 55	
tct gag gac agt atg gag aag gtg aaa gta tac ttg agg gtt agg ccc	246
Ser Glu Asp Ser Met Glu Lys Val Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro	
60 65 70	
ttg tta cct tca gag ttg gaa cga cag gaa gat cag ggt tgt gtc cgt	294
Leu Leu Pro Ser Glu Leu Glu Arg Gln Glu Asp Gln Gly Cys Val Arg	
75 80 85	
att gag aat gtg gag acc ctt gtt cta caa gca ccc aag gac tcg ttt	342
Ile Glu Asn Val Glu Thr Leu Val Leu Gln Ala Pro Lys Asp Ser Phe	
90 95 100 105	
gcc ctg aag agc aat gaa cgg gga att ggc caa gcc aca cac agg ttc	390
Ala Leu Lys Ser Asn Glu Arg Gly Ile Gly Gln Ala Thr His Arg Phe	
110 115 120	
acc ttt tcc cag atc ttt ggg cca gaa gtg gga cag gca tcc ttc ttc	438
Thr Phe Ser Gln Ile Phe Gly Pro Glu Val Gly Gln Ala Ser Phe Phe	
125 130 135	
aac cta act gtg aag gag atg gta aag gat gta ctc aaa ggg cag aac	486
Asn Leu Thr Val Lys Glu Met Val Lys Asp Val Leu Lys Gly Gln Asn	
140 145 150	
tgg ctc atc tat aca tat gga gtc act aac tca ggg aaa acc cac acg	534
Trp Leu Ile Tyr Thr Tyr Gly Val Thr Asn Ser Gly Lys Thr His Thr	
155 160 165	
att caa ggt acc atc aag gat gga ggg att ctc ccc cgg tcc ctg gcg	582
Ile Gln Gly Thr Ile Lys Asp Gly Gly Ile Leu Pro Arg Ser Leu Ala	
170 175 180 185	
ctg atc ttc aat agc ctc caa ggc caa ctt cat cca aca cct gat ctg	630
Leu Ile Phe Asn Ser Leu Gln Gly Gln Leu His Pro Thr Pro Asp Leu	

190	195	200	
aag ccc ttg ctc tcc aat gag gta atc tgg cta gac agc aag cag atc Lys Pro Leu Leu Ser Asn Glu Val Ile Trp Leu Asp Ser Lys Gln Ile			678
205	210	215	
cga cag gag gaa atg aag aag ctg tcc ctg cta aat gga ggc ctc caa Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys Leu Ser Leu Leu Asn Gly Gly Leu Gln			726
220	225	230	
gag gag gag ctg tcc act tcc ttg aag agg agt gtc tac atc gaa agt Glu Glu Glu Leu Ser Thr Ser Leu Lys Arg Ser Val Tyr Ile Glu Ser			774
235	240	245	
cgg ata ggt acc agc acc agc ttc gac agt ggc att gct ggg ctc tct Arg Ile Gly Thr Ser Thr Ser Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu Ser			822
250	255	260	265
tct atc agt cag tgt acc agc agt agc cag ctg gat gaa aca agt cat Ser Ile Ser Gln Cys Thr Ser Ser Ser Gln Leu Asp Glu Thr Ser His			870
270	275	280	
cga tgg gca cag cca gac act gcc cca cta cct gtc ccg gca aac att Arg Trp Ala Gln Pro Asp Thr Ala Pro Leu Pro Val Pro Ala Asn Ile			918
285	290	295	
cgc ttc tcc atc tgg atc tca ttc ttt gag atc tac aac gaa ctg ctt Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu			966
300	305	310	
tat gac cta tta gaa ccg cct agc caa cag cgc aag agg cag act ttg Tyr Asp Leu Leu Glu Pro Pro Ser Gln Gln Arg Lys Arg Gln Thr Leu			1014
315	320	325	
cgg cta tgc gag gat caa aat ggc aat ccc tat gtg aaa gat ctc aac Arg Leu Cys Glu Asp Gln Asn Gly Asn Pro Tyr Val Lys Asp Leu Asn			1062
330	335	340	345
tgg att cat gtg caa gat gct gag gag gcc tgg aag ctc cta aaa gtg Trp Ile His Val Gln Asp Ala Glu Glu Ala Trp Lys Leu Leu Lys Val			1110
350	355	360	
ggt cgt aag aac cag agc ttt gcc agc acc cac ctc aac cag aac tcc Gly Arg Lys Asn Gln Ser Phe Ala Ser Thr His Leu Asn Gln Asn Ser			1158
365	370	375	
agc cgc agt cac agc atc ttc tca atc agg atc cta cac ctt cag ggg Ser Arg Ser His Ser Ile Phe Ser Ile Arg Ile Leu His Leu Gln Gly			1206
380	385	390	
gaa gga gat ata gtc ccc aag atc agc gag ctg tca ctc tgt gat ctg Glu Gly Asp Ile Val Pro Lys Ile Ser Glu Leu Ser Leu Cys Asp Leu			1254
395	400	405	



gct ggc tca gag cgc tgc aaa gat cag aag agt ggt gaa cgg ttg aag Ala Gly Ser Glu Arg Cys Lys Asp Gln Lys Ser Gly Glu Arg Leu Lys 410 415 420 425	1302
gaa gca gga aac att aac acc tct cta cac acc ctg ggc cgc tgt att Glu Ala Gly Asn Ile Asn Thr Ser Leu His Thr Leu Gly Arg Cys Ile 430 435 440	1350
gct gcc ctt cgt caa aac cag cag aac cgg tca aag cag aac ctg gtt Ala Ala Leu Arg Gln Asn Gln Gln Asn Arg Ser Lys Gln Asn Leu Val 445 450 455	1398
ccc ttc cgt gac agc aag ttg act cga gtg ttc caa ggt ttc ttc aca Pro Phe Arg Asp Ser Lys Leu Thr Arg Val Phe Gln Gly Phe Phe Thr 460 465 470	1446
ggc cga ggc cgt tcc tgc atg att gtc aat gtg aat ccc tgt gca tct Gly Arg Gly Arg Ser Cys Met Ile Val Asn Val Asn Pro Cys Ala Ser 475 480 485	1494
acc tat gat gaa act ctt cat gtg gcc aag ttc tca gcc att gct agc Thr Tyr Asp Glu Thr Leu His Val Ala Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser 490 495 500 505	1542
cag ctt gtg cat gcc cca cct atg caa ctg gga ttc cca tcc ctg cac Gln Leu Val His Ala Pro Pro Met Gln Leu Gly Phe Pro Ser Leu His 510 515 520	1590
tcg ttc atc aag gaa cat agt ctt cag gta tcc ccc agc tta gag aaa Ser Phe Ile Lys Glu His Ser Leu Gln Val Ser Pro Ser Leu Glu Lys 525 530 535	1638
ggg gct aag gca gac aca ggc ctt gat gat gat att gaa aat gaa gct Gly Ala Lys Ala Asp Thr Gly Leu Asp Asp Asp Ile Glu Asn Glu Ala 540 545 550	1686
gac atc tcc atg tat ggc aaa gag gag ctc cta caa gtt gtg gaa gcc Asp Ile Ser Met Tyr Gly Lys Glu Glu Leu Leu Gln Val Val Glu Ala 555 560 565	1734
atg aag aca ctg ctt ttg aag gaa cga cag gaa aag cta cag ctg gag Met Lys Thr Leu Leu Leu Lys Glu Arg Gln Glu Lys Leu Gln Leu Glu 570 575 580 585	1782
atg cat ctc cga gat gaa att tgc aat gag atg gta gaa cag atg caa Met His Leu Arg Asp Glu Ile Cys Asn Glu Met Val Glu Gln Met Gln 590 595 600	1830
cag cgg gaa cag tgg tgc agt gaa cat ttg gac acc caa aag gaa cta Gln Arg Glu Gln Trp Cys Ser Glu His Leu Asp Thr Gln Lys Glu Leu 605 610 615	1878
ttg gag gaa atg tat gaa gaa aaa cta aat atc ctc aag gag tca ctg Leu Glu Glu Met Tyr Glu Glu Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu	1926

620	625	630	
aca agt ttt tac caa gaa gag att cag gag cgg gat gaa aag att gaa			1974
Thr Ser Phe Tyr Gln Glu Glu Ile Gln Glu Arg Asp Glu Lys Ile Glu			
635	640	645	
gag cta gaa gct ctc ttg cag gaa gcc aga caa cag tca gtg gcc cat			2022
Glu Leu Glu Ala Leu Leu Gln Glu Ala Arg Gln Gln Ser Val Ala His			
650	655	660	665
cag caa tca ggg tct gaa ttg gcc cta cgg cgg tca caa agg ttg gca			2070
Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Ala Leu Arg Arg Ser Gln Arg Leu Ala			
670	675	680	
gct tct gcc tcc acc cag cag ctt cag gag gtt aaa gct aaa tta cag			2118
Ala Ser Ala Ser Thr Gln Gln Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu Gln			
685	690	695	
cag tgc aaa gca gag cta aac tct acc act gaa gag ttg cat aag tat			2166
Gln Cys Lys Ala Glu Leu Asn Ser Thr Thr Glu Glu Leu His Lys Tyr			
700	705	710	
cag aaa atg tta gaa cca cca ccc tca gcc aag ccc ttc acc att gat			2214
Gln Lys Met Leu Glu Pro Pro Pro Ser Ala Lys Pro Phe Thr Ile Asp			
715	720	725	
gtg gac aag aag tta gaa gag ggc cag aag aat ata agg ctg ttg cgg			2262
Val Asp Lys Lys Leu Glu Glu Gly Gln Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg			
730	735	740	745
aca gag ctt cag aaa ctt ggt gag tct ctc caa tca gca gag aga gct			2310
Thr Glu Leu Gln Lys Leu Gly Glu Ser Leu Gln Ser Ala Glu Arg Ala			
750	755	760	
tgt tgc cac agc act ggg gca gga aaa ctt cgt caa gcc ttg acc act			2358
Cys Cys His Ser Thr Gly Ala Gly Lys Leu Arg Gln Ala Leu Thr Thr			
765	770	775	
tgt gat gac atc tta atc aaa cag gac cag act ctg gct gaa ctg cag			2406
Cys Asp Asp Ile Leu Ile Lys Gln Asp Gln Thr Leu Ala Glu Leu Gln			
780	785	790	
aac aac atg gtg cta gtg aaa ctg gac ctt cgg aag aag gca gca tgt			2454
Asn Asn Met Val Leu Val Lys Leu Asp Leu Arg Lys Lys Ala Ala Cys			
795	800	805	
att gct gag cag tat cat act gtg ttg aaa ctc caa ggc cag gtt tct			2502
Ile Ala Glu Gln Tyr His Thr Val Leu Lys Leu Gln Gly Gln Val Ser			
810	815	820	825
gcc aaa aag cgc ctt ggt acc aac cag gaa aat cag caa cca aac caa			2550
Ala Lys Lys Arg Leu Gly Thr Asn Gln Glu Asn Gln Gln Pro Asn Gln			
830	835	840	

# I610939

caa cca cca ggg aag aaa cca ttc ctt cga aat tta ctt ccc cga aca 2598  
 Gln Pro Pro Gly Lys Lys Pro Phe Leu Arg Asn Leu Leu Pro Arg Thr  
 845 850 855  
  
 cca acc tgc caa agc tca aca gac tgc agc cct tat gcc cgg atc cta 2646  
 Pro Thr Cys Gln Ser Ser Thr Asp Cys Ser Pro Tyr Ala Arg Ile Leu  
 860 865 870  
  
 cgc tca cgg cgt tcc cct tta ctc aaa tct ggg cct ttt ggc aaa aag 2694  
 Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu Leu Lys Ser Gly Pro Phe Gly Lys Lys  
 875 880 885  
  
 tac taa ggctgtgggg aaagagaaga gcagtcattg ccctgaggtg ggtcagctac 2750  
 Tyr  
 890  
  
 tctcctgaag aaataggtct cttttatgct ttaccatata tcaggaatta tatccaggat 2810  
  
 gcaatactca gacactagct tttttctcac ttttgtatta taaccaccta tgtaatctca 2870  
  
 tgttggtgtt tttttttatt tacttatatg atttctatgc acacaaaaac agttatatta 2930  
  
 aagatattat tgttcacatt ttttatigaa aaaaaaaaaa aa 2972

<210> 12  
 <211> 890  
 <212> PRT  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 12

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

Val Leu Gln Ala Pro Lys Asp Ser Phe Ala Leu Lys Ser Asn Glu Arg  
 100 105 110

Gly Ile Gly Gln Ala Thr His Arg Phe Thr Phe Ser Gln Ile Phe Gly  
 115 120 125

Pro Glu Val Gly Gln Ala Ser Phe Phe Asn Leu Thr Val Lys Glu Met  
 130 135 140

Val Lys Asp Val Leu Lys Gly Gln Asn Trp Leu Ile Tyr Thr Tyr Gly  
 145 150 155 160

Val Thr Asn Ser Gly Lys Thr His Thr Ile Gln Gly Thr Ile Lys Asp  
 165 170 175

Gly Gly Ile Leu Pro Arg Ser Leu Ala Leu Ile Phe Asn Ser Leu Gln  
 180 185 190

Gly Gln Leu His Pro Thr Pro Asp Leu Lys Pro Leu Leu Ser Asn Glu  
 195 200 205

Val Ile Trp Leu Asp Ser Lys Gln Ile Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys  
 210 215 220

Leu Ser Leu Leu Asn Gly Gly Leu Gln Glu Glu Glu Leu Ser Thr Ser  
 225 230 235 240

Leu Lys Arg Ser Val Tyr Ile Glu Ser Arg Ile Gly Thr Ser Thr Ser  
 245 250 255

Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu Ser Ser Ile Ser Gln Cys Thr Ser  
 260 265 270

Ser Ser Gln Leu Asp Glu Thr Ser His Arg Trp Ala Gln Pro Asp Thr  
 275 280 285

Ala Pro Leu Pro Val Pro Ala Asn Ile Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser  
 290 295 300

Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu Glu Pro Pro  
 305 310 315 320

Ser Gln Gln Arg Lys Arg Gln Thr Leu Arg Leu Cys Glu Asp Gln Asn  
 325 330 335

Gly Asn Pro Tyr Val Lys Asp Leu Asn Trp Ile His Val Gln Asp Ala  
 340 345 350

Glu Glu Ala Trp Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Lys Asn Gln Ser Phe  
 355 360 365

Ala Ser Thr His Leu Asn Gln Asn Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe  
 370 375 380

Ser Ile Arg Ile Leu His Leu Gln Gly Glu Gly Asp Ile Val Pro Lys  
 385 390 395 400

Ile Ser Glu Leu Ser Leu Cys Asp Leu Ala Gly Ser Glu Arg Cys Lys  
 405 410 415

Asp Gln Lys Ser Gly Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gly Asn Ile Asn Thr  
 420 425 430

Ser Leu His Thr Leu Gly Arg Cys Ile Ala Ala Leu Arg Gln Asn Gln  
 435 440 445

Gln Asn Arg Ser Lys Gln Asn Leu Val Pro Phe Arg Asp Ser Lys Leu  
 450 455 460

Thr Arg Val Phe Gln Gly Phe Phe Thr Gly Arg Gly Arg Ser Cys Met  
 465 470 475 480

Ile Val Asn Val Asn Pro Cys Ala Ser Thr Tyr Asp Glu Thr Leu His  
 485 490 495

Val Ala Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu Val His Ala Pro Pro  
 500 505 510

Met Gln Leu Gly Phe Pro Ser Leu His Ser Phe Ile Lys Glu His Ser  
 515 520 525

Leu Gln Val Ser Pro Ser Leu Glu Lys Gly Ala Lys Ala Asp Thr Gly  
 530 535 540

Leu Asp Asp Asp Ile Glu Asn Glu Ala Asp Ile Ser Met Tyr Gly Lys  
 545 550 555 560

Glu Glu Leu Leu Gln Val Val Glu Ala Met Lys Thr Leu Leu Leu Lys  
 565 570 575

Glu Arg Gln Glu Lys Leu Gln Leu Glu Met His Leu Arg Asp Glu Ile  
 580 585 590

Cys Asn Glu Met Val Glu Gln Met Gln Gln Arg Glu Gln Trp Cys Ser  
 595 600 605

Glu His Leu Asp Thr Gln Lys Glu Leu Leu Glu Glu Met Tyr Glu Glu  
 610 615 620

Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu Thr Ser Phe Tyr Gln Glu Glu  
 625 630 635 640

Ile Gln Glu Arg Asp Glu Lys Ile Glu Glu Leu Glu Ala Leu Leu Gln  
 645 650 655

Glu Ala Arg Gln Gln Ser Val Ala His Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu  
 660 665 670

Ala Leu Arg Arg Ser Gln Arg Leu Ala Ala Ser Ala Ser Thr Gln Gln  
 675 680 685

Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu Gln Gln Cys Lys Ala Glu Leu Asn  
 690 695 700

Ser Thr Thr Glu Glu Leu His Lys Tyr Gln Lys Met Leu Glu Pro Pro  
 705 710 715 720

Pro Ser Ala Lys Pro Phe Thr Ile Asp Val Asp Lys Lys Leu Glu Glu  
 725 730 735

Gly Gln Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu Gln Lys Leu Gly  
 740 745 750

Glu Ser Leu Gln Ser Ala Glu Arg Ala Cys Cys His Ser Thr Gly Ala  
 755 760 765

Gly Lys Leu Arg Gln Ala Leu Thr Thr Cys Asp Asp Ile Leu Ile Lys  
 770 775 780

Gln Asp Gln Thr Leu Ala Glu Leu Gln Asn Asn Met Val Leu Val Lys  
 785 790 795 800

Leu Asp Leu Arg Lys Lys Ala Ala Cys Ile Ala Glu Gln Tyr His Thr  
 805 810 815

Val Leu Lys Leu Gln Gly Gln Val Ser Ala Lys Lys Arg Leu Gly Thr  
 820 825 830

Asn Gln Glu Asn Gln Gln Pro Asn Gln Gln Pro Pro Gly Lys Lys Pro  
 835 840 845

Phe Leu Arg Asn Leu Leu Pro Arg Thr Pro Thr Cys Gln Ser Ser Thr  
 850 855 860

Asp Cys Ser Pro Tyr Ala Arg Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu  
 865 870 875 880

Leu Lys Ser Gly Pro Phe Gly Lys Lys Tyr  
 885 890

<210> 13  
 <211> 2150  
 <212> DNA  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (105)..(2033)

<400> 13  
 ctcgagccac gaaggccccg ctgtcctgtc tagcagatac ttgcacgggtt tacagaaatt 60  
 cggtcocctgg gtcgigtgag gaaactggaa aaaaggatcat aagc atg aag cgc agt 116

Met Lys Arg Ser

1

tca gtt tcc agc ggt ggt gct ggc cgc ctc tcc atg cag gag tta aga 164  
 Ser Val Ser Ser Gly Gly Ala Gly Arg Leu Ser Met Gln Glu Leu Arg  
 5 10 15 20

tcc cag gat gta aat aaa caa ggc ctc tat acc cct caa acc aaa gag 212  
 Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro Gln Thr Lys Glu  
 25 30 35

aaa cca acc ttt gga aag ttg agt ata aac aaa ccg aca tct gaa aga 260  
 Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro Thr Ser Glu Arg  
 40 45 50

aaa gtc tcg cta ttt ggc aaa aga act agt gga cat gga tcc cgg aat 308  
 Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His Gly Ser Arg Asn  
 55 60 65

agt caa ctt ggt ata ttt tcc agt tct gag aaa atc aag gac ccg aga 356  
 Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Ser Glu Lys Ile Lys Asp Pro Arg  
 70 75 80

cca ctt aat gac aaa gca ttc att cag cag tgt att cga caa ctc tgt 404  
 Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu Cys  
 85 90 95 100

gag ttt ctt aca gaa aat ggt tat gca cat aat gtg tcc atg aaa tct 452  
 Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val Ser Met Lys Ser  
 105 110 115

cta caa gct ccc tct gtt aaa gac ttc ctg aag atc ttc aca ttt ctt 500  
 Leu Gln Ala Pro Ser Val Lys Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu  
 120 125 130

tat ggc ttc ctg tgc ccc tca tac gaa ctt cct gac aca aag ttt gaa 548  
 Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe Glu  
 135 140 145

gaa gag gtt cca aga atc ttt aaa gac ctt ggg tat cct ttt gca cta 596  
 Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe Ala Leu  
 150 155 160

tcc aaa agc tcc atg tac aca gtg ggg gct cct cat aca tgg cct cac 644  
 Ser Lys Ser Ser Met Tyr Thr Val Gly Ala Pro His Thr Trp Pro His  
 165 170 175 180

att gtg gca gcc tta gtt tgg cta ata gac tgc atc aag ata cat act 692  
 Ile Val Ala Ala Leu Val Trp Leu Ile Asp Cys Ile Lys Ile His Thr  
 185 190 195

gcc atg aaa gaa agc tca cct tta ttt gat gat ggg cag cct tgg gga 740  
 Ala Met Lys Glu Ser Ser Pro Leu Phe Asp Asp Gly Gln Pro Trp Gly  
 200 205 210



gaa gaa act gaa gat gga att atg cat aat aag ttg ttt ttg gac tac Glu Glu Thr Glu Asp Gly Ile Met His Asn Lys Leu Phe Leu Asp Tyr 215 220 225	788
acc ata aaa tgc tat gag agt ttt atg agt ggt gcc gac agc ttt gat Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe Met Ser Gly Ala Asp Ser Phe Asp 230 235 240	836
gag atg aat gca gag ctg cag tca aaa ctg aag gat tta ttt aat gtg Glu Met Asn Ala Glu Leu Gln Ser Lys Leu Lys Asp Leu Phe Asn Val 245 250 255 260	884
gat gct ttt aag ctg gaa tca tta gaa gca aaa aac aga gca ttg aat Asp Ala Phe Lys Leu Glu Ser Leu Glu Ala Lys Asn Arg Ala Leu Asn 265 270 275	932
gaa cag att gca aga ttg gaa caa gaa aga gaa aaa gaa ccg aat cgt Glu Gln Ile Ala Arg Leu Glu Gln Glu Arg Glu Lys Glu Pro Asn Arg 280 285 290	980
cta gag tcg ttg aga aaa ctg aag gct tcc tta caa gga gat gtt caa Leu Glu Ser Leu Arg Lys Leu Lys Ala Ser Leu Gln Gly Asp Val Gln 295 300 305	1028
aag tat cag gca tac atg agc aat ttg gag tct cat tca gcc att ctt Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu Glu Ser His Ser Ala Ile Leu 310 315 320	1076
gac cag aaa tta aat ggt ctc aat gag gaa att gct aga gta gaa cta Asp Gln Lys Leu Asn Gly Leu Asn Glu Glu Ile Ala Arg Val Glu Leu 325 330 335 340	1124
gaa tgt gaa aca ata aaa cag gag aac act cga cta cag aat atc att Glu Cys Glu Thr Ile Lys Gln Glu Asn Thr Arg Leu Gln Asn Ile Ile 345 350 355	1172
gac aac cag aag tac tca gtt gca gac att gag cga ata aat cat gaa Asp Asn Gln Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg Ile Asn His Glu 360 365 370	1220
aga aat gaa ttg cag cag act att aat aaa tta acc aag gac ctg gaa Arg Asn Glu Leu Gln Gln Thr Ile Asn Lys Leu Thr Lys Asp Leu Glu 375 380 385	1268
gct gaa caa cag aag ttg tgg aat gag gag tta aaa tat gcc aga ggc Ala Glu Gln Gln Lys Leu Trp Asn Glu Glu Leu Lys Tyr Ala Arg Gly 390 395 400	1316
aaa gaa gcg att gaa aca caa tta gca gag tat cac aaa ttg gct aga Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu Ala Glu Tyr His Lys Leu Ala Arg 405 410 415 420	1364
aaa tta aaa ctt att cct aaa ggt gct gag aat tcc aaa ggt tat gac	1412

Lys Leu Lys Leu Ile Pro Lys Gly Ala Glu Asn Ser Lys Gly Tyr Asp	425	430	435	
ttt gaa att aag ttt aat ccc gag gct ggt gcc aac tgc ctt gtc aaa				1460
Phe Glu Ile Lys Phe Asn Pro Glu Ala Gly Ala Asn Cys Leu Val Lys	440	445	450	
tac agg gct caa gtt tat gta cct ctt aag gaa ctc ctg aat gaa act				1508
Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu Asn Glu Thr	455	460	465	
gaa gaa gaa att aat aaa gcc cta aat aaa aaa atg ggt ttg gag gat				1556
Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu Glu Asp	470	475	480	
act tta gaa caa ttg aat gca atg ata aca gaa agc aag aga agt gtg				1604
Thr Leu Glu Gln Leu Asn Ala Met Ile Thr Glu Ser Lys Arg Ser Val	485	490	495	500
aga act ctg aaa gaa gaa gtt caa aag ctg gat gat ctt tac caa caa				1652
Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu Asp Asp Leu Tyr Gln Gln	505	510	515	
aaa att aag gaa gca gag gaa gag gat gaa aaa tgt gcc agt gag ctt				1700
Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys Ala Ser Glu Leu	520	525	530	
gag tcc ttg gag aaa cac aag cac ctg cta gaa agt act gtt aac cag				1748
Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser Thr Val Asn Gln	535	540	545	
ggg ctc agt gaa gct atg aat gaa tta gat gct gtt cag cgg gaa tac				1796
Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val Gln Arg Glu Tyr	550	555	560	
caa cta gtt gtg caa acc acg act gaa gaa aga cga aaa gtg gga aat				1844
Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg Lys Val Gly Asn	565	570	575	580
aac ttg caa cgt ctg tta gag atg gtt gct aca cat gtt ggg tct gta				1892
Asn Leu Gln Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His Val Gly Ser Val	585	590	595	
gag aaa cat ctt gag gag cag att gct aaa gtt gat aga gaa tat gaa				1940
Glu Lys His Leu Glu Glu Gln Ile Ala Lys Val Asp Arg Glu Tyr Glu	600	605	610	
gaa tgc atg tca gaa gat ctc tcg gaa aat att aaa gag att aga gat				1988
Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys Glu Ile Arg Asp	615	620	625	
aag tat gag aag aaa gct act cta att aag tct tct gaa gaa tga				2033
Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile Lys Ser Ser Glu Glu	630	635	640	

agataaaatg ttgatcatgt atatatatcc atagtgaata aaattgtctc agtaaaaaaa 2093

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2150

<210> 14

<211> 642

<212> PRT

<213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 14

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

Gln Glu Leu Arg Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro  
20 25 30

Gln Thr Lys Glu Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro  
35 40 45

Thr Ser Glu Arg Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His  
50 55 60

Gly Ser Arg Asn Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Ser Glu Lys Ile  
65 70 75 80

Lys Asp Pro Arg Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile  
85 90 95

Arg Gln Leu Cys Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val  
100 105 110

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

Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp  
130 135 140

Thr Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr  
145 150 155 160

Pro Phe Ala Leu Ser Lys Ser Ser Met Tyr Thr Val Gly Ala Pro His

165

170

175

Thr Trp Pro His Ile Val Ala Ala Leu Val Trp Leu Ile Asp Cys Ile  
 180 185 190

Lys Ile His Thr Ala Met Lys Glu Ser Ser Pro Leu Phe Asp Asp Gly  
 195 200 205

Gln Pro Trp Gly Glu Glu Thr Glu Asp Gly Ile Met His Asn Lys Leu  
 210 215 220

Phe Leu Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe Met Ser Gly Ala  
 225 230 235 240

Asp Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu Gln Ser Lys Leu Lys Asp  
 245 250 255

Leu Phe Asn Val Asp Ala Phe Lys Leu Glu Ser Leu Glu Ala Lys Asn  
 260 265 270

Arg Ala Leu Asn Glu Gln Ile Ala Arg Leu Glu Gln Glu Arg Glu Lys  
 275 280 285

Glu Pro Asn Arg Leu Glu Ser Leu Arg Lys Leu Lys Ala Ser Leu Gln  
 290 295 300

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

Ser Ala Ile Leu Asp Gln Lys Leu Asn Gly Leu Asn Glu Glu Ile Ala  
 325 330 335

Arg Val Glu Leu Glu Cys Glu Thr Ile Lys Gln Glu Asn Thr Arg Leu  
 340 345 350

Gln Asn Ile Ile Asp Asn Gln Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg  
 355 360 365

Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu Gln Gln Thr Ile Asn Lys Leu Thr  
 370 375 380

Lys Asp Leu Glu Ala Glu Gln Gln Lys Leu Trp Asn Glu Glu Leu Lys  
 385 390 395 400

Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu Ala Glu Tyr His  
 405 410 415

Lys Leu Ala Arg Lys Leu Lys Leu Ile Pro Lys Gly Ala Glu Asn Ser  
 420 425 430

Lys Gly Tyr Asp Phe Glu Ile Lys Phe Asn Pro Glu Ala Gly Ala Asn  
 435 440 445

Cys Leu Val Lys Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu  
 450 455 460

Leu Asn Glu Thr Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met  
 465 470 475 480

Gly Leu Glu Asp Thr Leu Glu Gln Leu Asn Ala Met Ile Thr Glu Ser  
 485 490 495

Lys Arg Ser Val Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu Asp Asp  
 500 505 510

Leu Tyr Gln Gln Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys  
 515 520 525

Ala Ser Glu Leu Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser  
 530 535 540

Thr Val Asn Gln Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val  
 545 550 555 560

Gln Arg Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg  
 565 570 575

Lys Val Gly Asn Asn Leu Gln Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His  
 580 585 590

Val Gly Ser Val Glu Lys His Leu Glu Glu Gln Ile Ala Lys Val Asp

595

600

605

Arg Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys  
 610 615 620

Glu Ile Arg Asp Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile Lys Ser Ser  
 625 630 635 640

Glu Glu

<210> 15

<211> 2984

<212> DNA

<213> 人類 (Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (75)..(2648)

<400> 15

ggaaattcaa acgtgtttgc ggaaggagt ttgggtcca tcttttcatt tcccagcgc 60

agctttctgt agaa atg gaa tcc gag gat tta agt ggc aga gaa ttg aca 110  
 Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr  
 1 5 10

att gat tcc ata atg aac aaa gtg aga gac att aaa aat aag ttt aaa 158  
 Ile Asp Ser Ile Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys  
 15 20 25

aat gaa gac ctt act gat gaa cta agc ttg aat aaa att tct gct gat 206  
 Asn Glu Asp Leu Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp  
 30 35 40

act aca gat aac tcg gga act gtt aac caa att atg atg atg gca aac 254  
 Thr Thr Asp Asn Ser Gly Thr Val Asn Gln Ile Met Met Met Ala Asn  
 45 50 55 60

aac cca gag gac tgg ttg agt ttg ttg ctc aaa cta gag aaa aac agt 302  
 Asn Pro Glu Asp Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser  
 65 70 75

gtt ccg cta agt gat gct ctt tta aat aaa ttg att ggt cgt tac agt 350  
 Val Pro Leu Ser Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser  
 80 85 90

caa gca att gaa gcg ctt ccc cca gat aaa tat ggc caa aat gag agt 398  
 Gln Ala Ile Glu Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr Gly Gln Asn Glu Ser

95	100	105	
ttt gct aga att caa gtg aga	ttt gct gaa tta aaa gct att caa gag		446
Phe Ala Arg Ile Gln Val Arg	Phe Ala Glu Leu Lys Ala Ile Gln Glu		
110	115	120	
cca gat gat gca cgt gac tac	ttt caa atg gcc aga gca aac tgc aag		494
Pro Asp Asp Ala Arg Asp Tyr	Phe Gln Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys		
125	130	135	140
aaa ttt gct ttt gtt cat ata	tct ttt gca caa ttt gaa ctg tca caa		542
Lys Phe Ala Phe Val His Ile	Ser Phe Ala Gln Phe Glu Leu Ser Gln		
145	150	155	
ggt aat gtc aaa aaa agt aaa	caa ctt ctt caa aaa gct gta gaa cgt		590
Gly Asn Val Lys Lys Ser Lys	Gln Leu Leu Gln Lys Ala Val Glu Arg		
160	165	170	
gga gca gta cca cta gaa atg	ctg gaa att gcc ctg cgg aat tta aac		638
Gly Ala Val Pro Leu Glu Met	Leu Glu Ile Ala Leu Arg Asn Leu Asn		
175	180	185	
ctc caa aaa aag cag ctg ctt	tca gag gag gaa aag aag aat tta tca		686
Leu Gln Lys Lys Gln Leu Leu	Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu Ser		
190	195	200	
gca tct acg gta tta act gcc	caa gaa tca ttt tcc ggt tca ctt ggg		734
Ala Ser Thr Val Leu Thr Ala	Gln Glu Ser Phe Ser Gly Ser Leu Gly		
205	210	215	220
cat tta cag aat agg aac aac	agt tgt gat tcc aga gga cag act act		782
His Leu Gln Asn Arg Asn Asn	Ser Cys Asp Ser Arg Gly Gln Thr Thr		
225	230	235	
aaa gcc agg ttt tta tat gga	gag aac atg cca cca caa gat gca gaa		830
Lys Ala Arg Phe Leu Tyr Gly	Glu Asn Met Pro Pro Gln Asp Ala Glu		
240	245	250	
ata ggt tac cgg aat tca ttg	aga caa act aac aaa act aaa cag tca		878
Ile Gly Tyr Arg Asn Ser Leu	Arg Gln Thr Asn Lys Thr Lys Gln Ser		
255	260	265	
tgc cca ttt gga aga gtc cca	gtt aac ctt cta aat agc cca gat tgt		926
Cys Pro Phe Gly Arg Val Pro	Val Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys		
270	275	280	
gat gtg aag aca gat gat tca	gtt gta cct tgt ttt atg aaa aga caa		974
Asp Val Lys Thr Asp Asp Ser	Val Val Pro Cys Phe Met Lys Arg Gln		
285	290	295	300
acc tct aga tca gaa tgc cga	gat ttg gtt gtg cct gga tct aaa cca		1022
Thr Ser Arg Ser Glu Cys Arg	Asp Leu Val Val Pro Gly Ser Lys Pro		
305	310	315	

agt gga aat gat tcc tgt gaa tta aga aat tta aag tct gtt caa aat 1070  
 Ser Gly Asn Asp Ser Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val Gln Asn  
 320 325 330

agt cat ttc aag gaa cct ctg gtg tca gat gaa aag agt tct gaa ctt 1118  
 Ser His Phe Lys Glu Pro Leu Val Ser Asp Glu Lys Ser Ser Glu Leu  
 335 340 345

att att act gat tca ata acc ctg aag aat aaa acg gaa tca agt ctt 1166  
 Ile Ile Thr Asp Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Glu Ser Ser Leu  
 350 355 360

cta gct aaa tta gaa gaa act aaa gag tat caa gaa cca gag gtt cca 1214  
 Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr Lys Glu Tyr Gln Glu Pro Glu Val Pro  
 365 370 375 380

gag agt aac cag aaa cag tgg caa tct aag aga aag tca gag tgt att 1262  
 Glu Ser Asn Gln Lys Gln Trp Gln Ser Lys Arg Lys Ser Glu Cys Ile  
 385 390 395

aac cag aat cct gct gca tct tca aat cac tgg cag att ccg gag tta 1310  
 Asn Gln Asn Pro Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gln Ile Pro Glu Leu  
 400 405 410

gcc cga aaa gtt aat aca gag cag aaa cat acc act ttt gag caa cct 1358  
 Ala Arg Lys Val Asn Thr Glu Gln Lys His Thr Thr Phe Glu Gln Pro  
 415 420 425

gtc ttt tca gtt tca aaa cag tca cca cca ata tca aca tct aaa tgg 1406  
 Val Phe Ser Val Ser Lys Gln Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp  
 430 435 440

ttt gac cca aaa tct att tgt aag aca cca agc agc aat acc ttg gat 1454  
 Phe Asp Pro Lys Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp  
 445 450 455 460

gat tac atg agc tgt ttt aga act cca gtt gta aag aat gac ttt cca 1502  
 Asp Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro  
 465 470 475

cct gct tgt cag ttg tca aca cct tat ggc caa cct gcc tgt ttc cag 1550  
 Pro Ala Cys Gln Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gln Pro Ala Cys Phe Gln  
 480 485 490

cag caa cag cat caa ata ctt gcc act cca ctt caa aat tta cag gtt 1598  
 Gln Gln Gln His Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu Gln Val  
 495 500 505

tta gca tct tct tca gca aat gaa tgc att tcg gtt aaa gga aga att 1646  
 Leu Ala Ser Ser Ser Ala Asn Glu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile  
 510 515 520

tat tcc att tta aag cag ata gga agt gga ggt tca agc aag gta ttt 1694  
 Tyr Ser Ile Leu Lys Gln Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe



525	530	535	540	
cag gtg tta aat gaa aag aaa cag ata tat gct ata aaa tat gtg aac				1742
Gln Val Leu Asn Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn	545	550	555	
tta gaa gaa gca gat aac caa act ctt gat agt tac cgg aac gaa ata				1790
Leu Glu Glu Ala Asp Asn Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Glu Ile	560	565	570	
gct tat ttg aat aaa cta caa caa cac agt gat aag atc atc cga ctt				1838
Ala Tyr Leu Asn Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu	575	580	585	
tat gat tat gaa atc acg gac cag tac atc tac atg gta atg gag tgt				1886
Tyr Asp Tyr Glu Ile Thr Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Val Met Glu Cys	590	595	600	
gga aat att gat ctt aat agt tgg ctt aaa aag aaa aaa tcc att gat				1934
Gly Asn Ile Asp Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp	605	610	615	620
cca tgg gaa cgc aag agt tac tgg aaa aat atg tta gag gca gtt cac				1982
Pro Trp Glu Arg Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Glu Ala Val His	625	630	635	
aca atc cat caa cat ggc att gtt cac agt gat ctt aaa cca gct aac				2030
Thr Ile His Gln His Gly Ile Val His Ser Asp Leu Lys Pro Ala Asn	640	645	650	
ttt ctg ata gtt gat gga atg cta aag cta att gat ttt ggg att gca				2078
Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala	655	660	665	
aac caa atg caa cca gat aca aca agt gtt gtt aaa gat tct cag gtt				2126
Asn Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val Lys Asp Ser Gln Val	670	675	680	
ggc aca gtt aat tat atg cca cca gaa gca atc aaa gat atg tct tcc				2174
Gly Thr Val Asn Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met Ser Ser	685	690	695	700
tcc aga gag aat ggg aaa tct aag tca aag ata agc ccc aaa agt gat				2222
Ser Arg Glu Asn Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ile Ser Pro Lys Ser Asp	705	710	715	
gtt tgg tcc tta gga tgt att ttg tac tat atg act tac ggg aaa aca				2270
Val Trp Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met Thr Tyr Gly Lys Thr	720	725	730	
cca ttt cag cag ata att aat cag att tct aaa tta cat gcc ata att				2318
Pro Phe Gln Gln Ile Ile Asn Gln Ile Ser Lys Leu His Ala Ile Ile	735	740	745	

# I610939

gat cct aat cat gaa att gaa ttt ccc gat att cca gag aaa gat ctt 2366  
 Asp Pro Asn His Glu Ile Glu Phe Pro Asp Ile Pro Glu Lys Asp Leu  
 750 755 760

caa gat gtg tta aag tgt tgt tta aaa agg gac cca aaa cag agg ata 2414  
 Gln Asp Val Leu Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Gln Arg Ile  
 765 770 775 780

tcc att cct gag ctc ctg gct cat ccc tat gtt caa att caa act cat 2462  
 Ser Ile Pro Glu Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile Gln Thr His  
 785 790 795

cca gtt aac caa atg gcc aag gga acc act gaa gaa atg aaa tat gtt 2510  
 Pro Val Asn Gln Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val  
 800 805 810

ctg ggc caa ctt gtt ggt ctg aat tct cct aac tcc att ttg aaa gct 2558  
 Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala  
 815 820 825

gct aaa act tta tat gaa cac tat agt ggt ggt gaa agt cat aat tct 2606  
 Ala Lys Thr Leu Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser  
 830 835 840

tca tcc tcc aag act ttt gaa aaa aaa agg gga aaa aaa tga 2648  
 Ser Ser Ser Lys Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys  
 845 850 855

tttgagttta ttgtaagt caaataccac ctataaaata tattggactg ttatacttt 2708

gaatccctgt ggaaatctac atttgaagac aacatcactc tgaagtgtta tcagcaaaaa 2768

aaattcagta gattatcttt aaaagaaaac tgtaaaaata gcaaccactt atggtactgt 2828

atatattgta gacttgtttt ctctgtttta tgctcttggt taatctactt gacatcattt 2888

tactcttggga atagtgggtg gatagcaagt atattctaaa aaactttgta aataaagttt 2948

tgtggctaaa atgacactaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2984

<210> 16  
 <211> 857  
 <212> PRT  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 16

Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr Ile Asp Ser Ile  
 1 5 10 15

Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys Asn Glu Asp Leu  
 20 25 30

Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp Thr Thr Asp Asn  
 35 40 45

Ser Gly Thr Val Asn Gln Ile Met Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp  
 50 55 60

Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val Pro Leu Ser  
 65 70 75 80

Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala Ile Glu  
 85 90 95

Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr Gly Gln Asn Glu Ser Phe Ala Arg Ile  
 100 105 110

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

Arg Asp Tyr Phe Gln Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys Lys Phe Ala Phe  
 130 135 140

Val His Ile Ser Phe Ala Gln Phe Glu Leu Ser Gln Gly Asn Val Lys  
 145 150 155 160

Lys Ser Lys Gln Leu Leu Gln Lys Ala Val Glu Arg Gly Ala Val Pro  
 165 170 175

Leu Glu Met Leu Glu Ile Ala Leu Arg Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys  
 180 185 190

Gln Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu Ser Ala Ser Thr Val  
 195 200 205

Leu Thr Ala Gln Glu Ser Phe Ser Gly Ser Leu Gly His Leu Gln Asn  
 210 215 220

Arg Asn Asn Ser Cys Asp Ser Arg Gly Gln Thr Thr Lys Ala Arg Phe  
 225 230 235 240

Leu Tyr Gly Glu Asn Met Pro Pro Gln Asp Ala Glu Ile Gly Tyr Arg  
 245 250 255

Asn Ser Leu Arg Gln Thr Asn Lys Thr Lys Gln Ser Cys Pro Phe Gly  
 260 265 270

Arg Val Pro Val Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val Lys Thr  
 275 280 285

Asp Asp Ser Val Val Pro Cys Phe Met Lys Arg Gln Thr Ser Arg Ser  
 290 295 300

Glu Cys Arg Asp Leu Val Val Pro Gly Ser Lys Pro Ser Gly Asn Asp  
 305 310 315 320

Ser Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val Gln Asn Ser His Phe Lys  
 325 330 335

Glu Pro Leu Val Ser Asp Glu Lys Ser Ser Glu Leu Ile Ile Thr Asp  
 340 345 350

Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Glu Ser Ser Leu Leu Ala Lys Leu  
 355 360 365

Glu Glu Thr Lys Glu Tyr Gln Glu Pro Glu Val Pro Glu Ser Asn Gln  
 370 375 380

Lys Gln Trp Gln Ser Lys Arg Lys Ser Glu Cys Ile Asn Gln Asn Pro  
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gln Ile Pro Glu Leu Ala Arg Lys Val  
 405 410 415

Asn Thr Glu Gln Lys His Thr Thr Phe Glu Gln Pro Val Phe Ser Val  
 420 425 430

Ser Lys Gln Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp Phe Asp Pro Lys  
 435 440 445

Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp Asp Tyr Met Ser  
 450 455 460

Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro Pro Ala Cys Gln  
 465 470 475 480

Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gln Pro Ala Cys Phe Gln Gln Gln Gln His  
 485 490 495

Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu Gln Val Leu Ala Ser Ser  
 500 505 510

Ser Ala Asn Glu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile Tyr Ser Ile Leu  
 515 520 525

Lys Gln Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe Gln Val Leu Asn  
 530 535 540

Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn Leu Glu Glu Ala  
 545 550 555 560

Asp Asn Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Glu Ile Ala Tyr Leu Asn  
 565 570 575

Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu Tyr Asp Tyr Glu  
 580 585 590

Ile Thr Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp  
 595 600 605

Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp Pro Trp Glu Arg  
 610 615 620

Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile His Gln  
 625 630 635 640

His Gly Ile Val His Ser Asp Leu Lys Pro Ala Asn Phe Leu Ile Val  
 645 650 655

Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala Asn Gln Met Gln  
 660 665 670

# I610939

Pro Asp Thr Thr Ser Val Val Lys Asp Ser Gln Val Gly Thr Val Asn  
675 680 685

Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met Ser Ser Ser Arg Glu Asn  
690 695 700

Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ile Ser Pro Lys Ser Asp Val Trp Ser Leu  
705 710 715 720

Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met Thr Tyr Gly Lys Thr Pro Phe Gln Gln  
725 730 735

Ile Ile Asn Gln Ile Ser Lys Leu His Ala Ile Ile Asp Pro Asn His  
740 745 750

Glu Ile Glu Phe Pro Asp Ile Pro Glu Lys Asp Leu Gln Asp Val Leu  
755 760 765

Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Gln Arg Ile Ser Ile Pro Glu  
770 775 780

Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile Gln Thr His Pro Val Asn Gln  
785 790 795 800

Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val Leu Gly Gln Leu  
805 810 815

Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu  
820 825 830

Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser Ser Ser Ser Lys  
835 840 845

Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys  
850 855

- <210> 17
- <211> 1735
- <212> DNA
- <213> 人類 (Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (242)..(913)

<400> 17

gttatcagag	gtgagcccg	gtcttcagc	ggagaagatc	ccctacctgg	ccgccggcca	60
ctttctgtgg	gccgtgggg	cctcaaggag	acggcccttg	ggctcagggg	ctgcgtttcc	120
acacgcgcct	ttcccagggc	tcccgcgccc	gttcctgcct	ggccgcccgc	cgctccaaca	180
gcagcacaag	gcgggactca	gaaccggcgt	tcagggccgc	cagcggccgc	gaggccctga	240
g atg agg ctc	caa aga ccc	cga cag gcc	ccg gcg ggt	ggg agg cgc	gcg	289
Met Arg Leu	Gln Arg Pro	Arg Gln Ala	Pro Ala Gly	Gly Arg Arg	Ala	
1	5	10	15			
ccc cgg ggc	ggg cgg ggc	tcc ccc tac	cgg cca gac	ccg ggg aga	ggc	337
Pro Arg Gly	Gly Arg Gly	Ser Pro Tyr	Arg Pro Asp	Pro Gly Arg	Gly	
	20	25	30			
gcg cgg agg	ctg cga agg	ttc cag aag	ggc ggg gag	ggg gcg ccg	cgc	385
Ala Arg Arg	Leu Arg Arg	Phe Gln Lys	Gly Gly Glu	Gly Ala Pro	Arg	
	35	40	45			
gct gac cct	ccc tgg gca	ccg ctg ggg	acg atg gcg	ctg ctc gcc	ttg	433
Ala Asp Pro	Pro Trp Ala	Pro Leu Gly	Thr Met Ala	Leu Leu Ala	Leu	
	50	55	60			
ctg ctg gtc	gtg gcc cta	ccg cgg gtg	tgg aca gac	gcc aac ctg	act	481
Leu Leu Val	Val Ala Leu	Pro Arg Val	Trp Thr Asp	Ala Asn Leu	Thr	
	65	70	75		80	
gcg aga caa	cga gat cca	gag gac tcc	cag cga acg	gac gag ggt	gac	529
Ala Arg Gln	Arg Asp Pro	Glu Asp Ser	Gln Arg Thr	Asp Glu Gly	Asp	
	85	90	95			
aat aga gtg	tgg tgt cat	gtt tgt gag	aga gaa aac	act ttc gag	tgc	577
Asn Arg Val	Trp Cys His	Val Cys Glu	Arg Glu Asn	Thr Phe Glu	Cys	
	100	105	110			
cag aac cca	agg agg tgc	aaa tgg aca	gag cca tac	tgc gtt ata	gcg	625
Gln Asn Pro	Arg Arg Cys	Lys Trp Thr	Glu Pro Tyr	Cys Val Ile	Ala	
	115	120	125			
gcc gtg aaa	ata ttt cca	cgt ttt ttc	atg gtt gcg	aag cag tgc	tcc	673
Ala Val Lys	Ile Phe Pro	Arg Phe Phe	Met Val Ala	Lys Gln Cys	Ser	
	130	135	140			
gct ggt tgt	gca gcg atg	gag aga ccc	aag cca gag	gag aag cgg	ttt	721
Ala Gly Cys	Ala Ala Met	Glu Arg Pro	Lys Pro Glu	Glu Lys Arg	Phe	
	145	150	155		160	
ctc ctg gaa	gag ccc atg	ccc ttc ttt	tac ctc aag	tgt tgt aaa	att	769

Leu	Leu	Glu	Glu	Pro	Met	Pro	Phe	Phe	Tyr	Leu	Lys	Cys	Cys	Lys	Ile	
				165					170					175		
cgc	tac	tgc	aat	tta	gag	ggg	cca	cct	atc	aac	tca	tca	gtg	ttc	aaa	817
Arg	Tyr	Cys	Asn	Leu	Glu	Gly	Pro	Pro	Ile	Asn	Ser	Ser	Val	Phe	Lys	
			180					185					190			
gaa	tat	gct	ggg	agc	atg	ggt	gag	agc	tgt	ggt	ggg	ctg	tgg	ctg	gcc	865
Glu	Tyr	Ala	Gly	Ser	Met	Gly	Glu	Ser	Cys	Gly	Gly	Leu	Trp	Leu	Ala	
		195				200						205				
atc	ctc	ctg	ctg	ctg	gcc	tcc	att	gca	gcc	ggc	ctc	agc	ctg	tct	tga	913
Ile	Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Ser	Ile	Ala	Ala	Gly	Leu	Ser	Leu	Ser		
	210					215					220					
gccacgggac	tgccacagac	tgagccttcc	ggagcatgga	ctcgcctccag	accgttgtca											973
cctgttgc	taacttgtt	tctgttgat	tacctttgg	ttgacttcc	caggtcttg											1033
ggatgggaga	gtgggatca	ggtgcagttg	gctcttaacc	ctcaagggtt	ctttaactca											1093
cafcagagg	aagtccagat	ctcctgagta	gtgatitgg	tgacaagitt	ttctcttga											1153
aatcaaact	tgtaactcat	ttattgctga	tggccactct	ttccttgac	tcccctctgc											1213
ctctgagggc	ttcagtattg	atggggaggg	aggcctaagt	accactcatg	gagagtatgt											1273
gctgagatgc	ttccgacctt	tcaggtgacg	caggaacact	gggggagtct	gaatgattgg											1333
ggtgaagaca	tccttgaggt	gaaggactcc	tcagcatggg	gggcagtggg	gcacacgtta											1393
gggctgcccc	cattccagtg	gtggaggcgc	tgtggatggc	tgcttttct	caacctttcc											1453
taccagattc	caggaggcag	aagataacta	attgtgttga	agaaacttag	acttcacca											1513
ccagctggca	caggcgcaca	gattcataaa	ttccacacg	tgtgtgttca	acatctgaaa											1573
cttaggcca	gtagagagca	tcagggtaaa	tggcgttcat	ttctctgtta	agatgcagcc											1633
atccatggg	agctgagaaa	tcagactcaa	agttccacca	aaaacaata	caaggggact											1693
tcaaaagttc	acgaaaaaat	tgaattaaaa	gataaaaatt	aa												1735

<210> 18  
 <211> 223  
 <212> PRT  
 <213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 18

Met	Arg	Leu	Gln	Arg	Pro	Arg	Gln	Ala	Pro	Ala	Gly	Gly	Arg	Arg	Ala
1			5					10						15	



Pro Arg Gly Gly Arg Gly Ser Pro Tyr Arg Pro Asp Pro Gly Arg Gly  
 20 25 30

Ala Arg Arg Leu Arg Arg Phe Gln Lys Gly Gly Glu Gly Ala Pro Arg  
 35 40 45

Ala Asp Pro Pro Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu  
 50 55 60

Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr  
 65 70 75 80

Ala Arg Gln Arg Asp Pro Glu Asp Ser Gln Arg Thr Asp Glu Gly Asp  
 85 90 95

Asn Arg Val Trp Cys His Val Cys Glu Arg Glu Asn Thr Phe Glu Cys  
 100 105 110

Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala  
 115 120 125

Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser  
 130 135 140

Ala Gly Cys Ala Ala Met Glu Arg Pro Lys Pro Glu Glu Lys Arg Phe  
 145 150 155 160

Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile  
 165 170 175

Arg Tyr Cys Asn Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys  
 180 185 190

Glu Tyr Ala Gly Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu Trp Leu Ala  
 195 200 205

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220

<210> 19

# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 19

Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met  
1 5

<210> 20  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 20

Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu  
1 5

<210> 21  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 21

Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu  
1 5

<210> 22  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 22

Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala  
1 5

<210> 23  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 23

Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn  
1 5

<210> 24  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 24

Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val  
1 5

<210> 25  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 25

Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu  
1 5

<210> 26  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 26

Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu

# I610939

1 5

<210> 27  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 27

Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu  
1 5

<210> 28  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 28

Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser  
1 5

<210> 29  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 29

Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe  
1 5

<210> 30  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 30

Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe  
1 5 10

<210> 31  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 31

Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser Ile  
1 5 10

<210> 32  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 32

Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu  
1 5 10

<210> 33  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 33

Asp Phe Glu Ala Lys Asn Gln His Thr Leu  
1 5 10

<210> 34  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列



<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 38

Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala Gly Trp Leu  
1                   5                   10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 39

Cys Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu  
1                   5                   10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 40

Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu  
1                   5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 41

Arg Tyr Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu  
1                   5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

# I610939

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 42

Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu  
1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 43

His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu  
1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 44

Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu  
1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 45

Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu  
1 5

<210> 46



# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 46

Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu  
1 5

<210> 47  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 47

Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile  
1 5

<210> 48  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 48

Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser  
1 5

<210> 49  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 49

Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu  
1 5

# I610939

<210> 50  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 50

Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val  
1 5

<210> 51  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 51

Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu  
1 5

<210> 52  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 52

Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala  
1 5

<210> 53  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 53

Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu

1 5

<210> 54  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 54

Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala  
1 5

<210> 55  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 55

Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile  
1 5

<210> 56  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 56

Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu  
1 5

<210> 57  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 57

# I610939

Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu  
1 5

<210> 58  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 58

Lys Cys Pro Leu Thr Val Arg Asn Leu  
1 5

<210> 59  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 59

Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys  
1 5

<210> 60  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 60

Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu Leu  
1 5 10

<210> 61  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

# I610939

<400> 61

Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu  
1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 62

Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe  
1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 63

Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe  
1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 64

Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu  
1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 65

Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met  
1 5 10

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 66

Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu  
1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> SYGIVMWEVM

<400> 67

Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met  
1 5 10

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 68

Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu  
1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 69

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

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 70

Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu  
1 5 10

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 71

Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu  
1 5 10

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 72

Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe  
1 5 10

<210> 73

# I610939

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 73

Lys Gln Glu Ala Asp Glu Glu Lys His Leu  
1 5 10

<210> 74  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 74

Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu  
1 5 10

<210> 75  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 75

Arg Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu  
1 5 10

<210> 76  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 76

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



<210> 77  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 77

Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu  
1 5 10

<210> 78  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 78

Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu  
1 5 10

<210> 79  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 79

Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ala  
1 5 10

<210> 80  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 80

Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe Phe

1 5

<210> 81  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 81

Leu Tyr Cys Thr Ser Met Met Asn Leu  
1 5

<210> 82  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 82

Leu Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp Phe  
1 5

<210> 83  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 83

Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile  
1 5

<210> 84  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 84

Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe  
1 5

<210> 85  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 85

Leu Tyr Lys Ala Asp Cys Arg Val Ile  
1 5

<210> 86  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 86

Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu  
1 5

<210> 87  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 87

Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu  
1 5

<210> 88  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

# I610939

<400> 88

Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu  
1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 89

Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu  
1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 90

Lys Gln Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu  
1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 I

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 91

Arg Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu  
1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 92

Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu  
1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 93

Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu  
1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 94

Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe  
1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 95

Arg Val Ile Gly Pro Pro Val Val Leu  
1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 96

Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr  
1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 97

Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe  
1 5

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 98

Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu Leu  
1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 99

Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile Ile  
1 5 10

<210> 100

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 100

Ser Tyr Val Glu Glu Glu Met Pro Gln Ile  
1 5 10

<210> 101  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 101

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

<210> 102  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 102

Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu  
1 5 10

<210> 103  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 103

Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu  
1 5 10

# I610939

<210> 104  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 104

Lys Tyr Leu Pro Leu Gly Asp Glu Arg Cys  
1 5 10

<210> 105  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 105

Glu Phe Glu Gly Leu Asp Ser Pro Glu Phe  
1 5 10

<210> 106  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 106

Lys Val Pro Pro Phe Gln Asp Cys Ile Leu  
1 5 10

<210> 107  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 107

Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu



# I610939

1 5 10

<210> 108  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 108

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

<210> 109  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 109

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

<210> 110  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 110

Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu  
1 5

<210> 111  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 111

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu  
1 5

<210> 112  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 112

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu  
1 5 10

<210> 113  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 113

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu  
1 5 10

<210> 114  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 114

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu  
1 5

<210> 115  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 115

Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val  
1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 116

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val  
1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 117

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val  
1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 118

Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu  
1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 119

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu  
1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 120

Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu  
1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 121

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu  
1 5 10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 122

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

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

# I610939

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 123

Gly Leu Leu Glu Ser Pro Ser Pro Gly Thr  
1 5 10

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 124

Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr  
1 5 10

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 125

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val  
1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 126

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

<210> 127

# I610939

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 127

Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu  
1                   5                   10

<210> 128  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 128

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

<210> 129  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 129

Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile  
1                   5

<210> 130  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 130

Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu  
1                   5

<210> 131  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 131

Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu  
 1 5

<210> 132  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 132

Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val  
 1 5

<210> 133  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 133

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

<210> 134  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 134

Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu

# I610939

1 5 10

<210> 135  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 135

Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu  
1 5 10

<210> 136  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> DFLEAVKRHI

<400> 136

Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile  
1 5 10

<210> 137  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 137

Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu  
1 5 10

<210> 138  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 138



Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu  
1 5 10

<210> 139  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 139

Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala  
1 5 10

<210> 140  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 140

Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu  
1 5

<210> 141  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 141

Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu  
1 5

<210> 142  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 142

Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu  
1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 143

Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu  
1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 144

Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu  
1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 145

Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu  
1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 146

Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg Ile  
1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 147

Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu  
1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 148

Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val  
1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 149

Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile  
1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

# I610939

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 150

Arg Val Ser Glu Ile Ile Ser Phe Ala  
1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 151

Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu  
1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 152

Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu  
1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 153

Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu  
1 5

<210> 154

# I610939

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 154

Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val  
1 5 10

<210> 155  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 155

Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe Phe Ile  
1 5 10

<210> 156  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 156

Ala Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu  
1 5 10

<210> 157  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 157

Met Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile  
1 5 10

<210> 158  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 158

Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu  
1 5 10

<210> 159  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 159

Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu Leu  
1 5 10

<210> 160  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 160

Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 161

Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile Ile

# I610939

1 5 10

<210> 162  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 162

Gln Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val  
1 5 10

<210> 163  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 163

Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu  
1 5 10

<210> 164  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 164

Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu  
1 5 10

<210> 165  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 165

Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val Asn Ser Cys  
1 5 10

<210> 166  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 166

Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile  
1 5 10

<210> 167  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 167

Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val  
1 5 10

<210> 168  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 168

Ile Tyr Asn Glu Leu Tyr Asp Leu  
1 5

<210> 169  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> MYEELNIL



<400> 169

Met Tyr Glu Glu Lys Leu Asn Ile Leu  
1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 170

Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu  
1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 171

Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu  
1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 172

Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu  
1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 173

Ile Phe Asn Ser Leu Gln Gly Gln Leu  
1 5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 174

Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu  
1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 175

Met Phe Glu Ser Thr Ala Ala Asp Leu  
1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 176

Ser Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu  
1 5

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 177

Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe  
1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 178

Ile Phe Ser Ile Arg Ile Leu His Leu  
1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 179

Lys Ile Glu Glu Leu Glu Ala Leu Leu  
1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 180

Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu  
1 5

<210> 181

# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 181

Lys Leu Gln Gln Cys Lys Ala Glu Leu  
1 5

<210> 182  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 182

Phe Thr Ile Asp Val Asp Lys Lys Leu  
1 5

<210> 183  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 183

Gln Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu  
1 5

<210> 184  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 184

Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu  
1 5 10

# I610939

<210> 185  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 185

Arg Ser Leu Ala Leu Ile Phe Asn Ser Leu  
1                    5                    10

<210> 186  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 186

Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu  
1                    5                    10

<210> 187  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 187

Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu Gln Lys Leu  
1                    5                    10

<210> 188  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 188

Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu

1 5 10

<210> 189  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 189

Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys Leu Ser Leu  
 1 5 10

<210> 190  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 190

Arg Val Arg Pro Leu Leu Pro Ser Glu Leu  
 1 5 10

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

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 191

Arg Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu  
 1 5 10

<210> 192  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工合成胜肽序列

<400> 192

Arg Ile Glu Asn Val Glu Thr Leu Val Leu  
1                    5                    10

<210> 193  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 193

Lys Asn Gln Ser Phe Ala Ser Thr His Leu  
1                    5                    10

<210> 194  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 194

Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu  
1                    5                    10

<210> 195  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 195

Asp Ser Met Glu Lys Val Lys Val Tyr Leu  
1                    5                    10

<210> 196  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

# I610939

<400> 196

Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu  
1 5

<210> 197

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 197

Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu  
1 5

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 198

Glu Tyr His Lys Leu Ala Arg Lys Leu  
1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 199

Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe  
1 5

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列



# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 200

Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile  
1 5

<210> 201

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 201

Lys Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile  
1 5

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 202

Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu  
1 5

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 203

Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu  
1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 204

Leu Phe Asn Val Asp Ala Phe Lys Leu  
1 5

<210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 205

Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu  
1 5

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 206

Ile Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu  
1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 207

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile  
1 5

<210> 208

# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 208

Arg Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu  
1 5

<210> 209  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 209

Ser Phe Met Ser Gly Ala Asp Ser Phe  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 210

Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 211

Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 212

Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 213

Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu  
1 5

<210> 214  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 214

Lys Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 215

Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu

# I610939

1 5 10

<210> 216  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 216

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

<210> 217  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 217

Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe  
1 5 10

<210> 218  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 218

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe  
1 5 10

<210> 219  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 219

Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu  
1 5 10

<210> 220  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 220

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

<210> 221  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 221

Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu  
1 5 10

<210> 222  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 222

Arg Gly Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

# I610939

<400> 223

Arg Ala Leu Asn Glu Gln Ile Ala Arg Leu  
1 5 10

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 224

Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr  
1 5 10

<210> 225

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 225

Glu Thr Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu  
1 5 10

<210> 226

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 226

Leu Leu Glu Ser Thr Val Asn Gln Gly Leu  
1 5 10

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 227

Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val  
1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 228

Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val  
1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 229

Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile  
1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 230

Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val  
1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 231

Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu  
1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 232

Tyr Val Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu  
1 5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 233

Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met  
1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 234

Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val  
1 5

<210> 235

# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 235

Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val  
1 5

<210> 236  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 236

Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu  
1 5

<210> 237  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 237

Ser Leu Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr  
1 5

<210> 238  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 238

Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu  
1 5

<210> 239  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 239

Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 240

Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala  
1 5

<210> 241  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 241

Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys Gln Leu  
1 5

<210> 242  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 242

Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val

# I610939

1 5

<210> 243  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 243

Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 244

Phe Ala Phe Val His Ile Ser Phe Ala  
1 5

<210> 245  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 245

Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val  
1 5

<210> 246  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 246

Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu  
1 5

<210> 247  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 247

Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val  
1 5 10

<210> 248  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 248

Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val  
1 5 10

<210> 249  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 249

Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu  
1 5 10

<210> 250  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 250

Thr Thr Phe Glu Gln Pro Val Phe Ser Val  
1 5 10

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 251

Val Leu Asn Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala  
1 5 10

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 252

Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile  
1 5 10

<210> 253

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 253

Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu  
1 5 10

<210> 254

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 254

Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val  
1 5 10

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 255

Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp Trp Leu  
1 5 10

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 256

Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp Leu  
1 5 10

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 257

Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met  
1 5 10

<210> 258

<211> 10

<212> PRT

# I610939

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 258

Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala Ile  
1 5 10

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 259

Asn Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val  
1 5 10

<210> 260

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 260

Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu  
1 5 10

<210> 261

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 261

Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile  
1 5 10

<210> 262



# I610939

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 262

Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys Gln Leu Leu  
1 5 10

<210> 263  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 263

Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val  
1 5 10

<210> 264  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 264

Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val  
1 5 10

<210> 265  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 265

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

# I610939

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 266

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

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 267

Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val  
1 5

<210> 268  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 268

Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu  
1 5

<210> 269  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 269

Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val

1 5

<210> 270  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 270

Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val  
1 5

<210> 271  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 271

Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala  
1 5

<210> 272  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 272

Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu  
1 5

<210> 273  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 273

Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala  
1 5

<210> 274  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 274

Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser Ala  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 275

Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5

<210> 276  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 276

Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val  
1 5

<210> 277  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 277

Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile  
1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 278

Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala  
1 5

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 279

Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu  
1 5

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 280

Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala  
1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 281

Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr  
1 5

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 282

Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr  
1 5

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 283

Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe  
1 5

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 284

Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu  
1 5

<210> 285

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 285

Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu  
1 5

<210> 286

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 286

Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val  
1 5 10

<210> 287

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 287

Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu  
1 5 10

<210> 288

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 288

Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu  
1 5 10

<210> 289

# I610939

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 289

Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val  
1 5 10

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

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 290

Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu  
1 5 10

<210> 291  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 291

Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe  
1 5 10

<210> 292  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 292

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala  
1 5 10



<210> 293  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 293

Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala  
1 5 10

<210> 294  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 294

Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala  
1 5 10

<210> 295  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 295

Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr  
1 5 10

<210> 296  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 296

Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val

# I610939

1 5 10

<210> 297  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 297

Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 298

Cys Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr  
1 5 10

<210> 299  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 299

Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr Ala  
1 5 10

<210> 300  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 300

Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu  
1 5 10

<210> 301  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 301

Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala Ala Val  
1 5 10

<210> 302  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 302

Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu  
1 5 10

<210> 303  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 303

Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val  
1 5 10

<210> 304  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

# I610939

<400> 304

Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile Arg Tyr Cys  
1 5 10

<210> 305

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 305

Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val  
1 5 10

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 306

Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu  
1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 307

Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu  
1 5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 308

Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu  
1 5

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 309

Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu  
1 5

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 310

Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu  
1 5

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 311

Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu  
1 5

<210> 312

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 312

Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu  
1 5

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 313

Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala  
1 5

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 314

Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu  
1 5

<210> 315

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 315

Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu  
1 5

<210> 316

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 316

Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu  
1 5

<210> 317  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 317

Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu  
1 5

<210> 318  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 318

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu  
1 5

<210> 319  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 319

Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu  
1 5

# I610939

<210> 320  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 320

Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu  
1 5

<210> 321  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 321

Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu  
1 5

<210> 322  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 322

Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 323

Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu



# I610939

1 5

<210> 324  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 324

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu  
1 5

<210> 325  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 325

Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu  
1 5

<210> 326  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 326

Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu  
1 5

<210> 327  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 327

Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala Leu  
1 5

<210> 328  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 328

Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Gln Ala Thr  
1 5

<210> 329  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 329

Glu Thr Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu  
1 5

<210> 330  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 330

Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala  
1 5

<210> 331  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 331

Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu  
1 5

<210> 332

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 332

Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu  
1 5

<210> 333

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 333

Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu  
1 5

<210> 334

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 334

His Pro Glu Ser Asn Gln Gly Ile Leu  
1 5

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 335

Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu  
1 5

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 336

Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu  
1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 337

Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu  
1 5

<210> 338

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 338

Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu  
1 5

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 339

Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu  
1 5

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 340

Lys Val Val Glu Val Gln Glu Gly Ile  
1 5

<210> 341

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 341

Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser  
1 5

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 342

Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala  
1 5

<210> 343

# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 343

Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala  
1 5

<210> 344  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 344

Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu  
1 5 10

<210> 345  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 345

Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 346

Gly Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu  
1 5 10

<210> 347  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 347

Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala  
1                    5                    10

<210> 348  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 348

Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu  
1                    5                    10

<210> 349  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 349

Phe Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu  
1                    5                    10

<210> 350  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 350

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu

# I610939

1 5 10

<210> 351  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 351

Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro His Asp Leu  
1 5 10

<210> 352  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 352

Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu  
1 5 10

<210> 353  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 353

Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly Gln Ala Leu  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 354



Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu  
1 5 10

<210> 355  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 355

Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu  
1 5 10

<210> 356  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 356

Asn Ala Val Gly His Glu Val Gln Arg Leu  
1 5 10

<210> 357  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 357

Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu Lys Leu  
1 5 10

<210> 358  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 358

Glu Asn Gln Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Leu  
1 5 10

<210> 359

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 359

Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu  
1 5 10

<210> 360

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 360

Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu  
1 5 10

<210> 361

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 361

Glu Val Gln Arg Leu Thr Val Thr Asp Leu  
1 5 10

<210> 362

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 362

Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu  
1 5 10

<210> 363

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 363

Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu  
1 5 10

<210> 364

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 364

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

<210> 365

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 365

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu  
1 5 10

<210> 366

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 366

Ser Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu  
1 5 10

<210> 367

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 367

Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu  
1 5 10

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 368

Ser Pro Pro Thr Thr Gly Thr Gly Thr Leu  
1 5 10

<210> 369

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 369

Asn Ser Pro Ala Trp Arg Ala Thr Tyr Leu  
1 5 10

<210> 370

# I610939

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 370

Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu Asn Gln Leu  
1 5 10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 371

Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu  
1 5 10

<210> 372  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 372

Thr Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu  
1 5 10

<210> 373  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 373

Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr  
1 5 10

<210> 374  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 374

Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser  
1 5 10

<210> 375  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 375

Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile  
1 5

<210> 376  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 376

Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val  
1 5

<210> 377  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 377

Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val

1 5

<210> 378  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 378

Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val  
1 5

<210> 379  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 379

Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val  
1 5

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 380

Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu  
1 5

<210> 381  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 381

Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu  
1 5

<210> 382  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 382

Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val  
1 5

<210> 383  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 383

Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly  
1 5

<210> 384  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 384

Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu  
1 5

<210> 385  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列



<400> 385

Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val  
1 5

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 386

Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val  
1 5

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 387

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu  
1 5

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 388

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr  
1 5

<210> 389

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 389

Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu  
1 5

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 390

Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu  
1 5

<210> 391

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 391

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu  
1 5 10

<210> 392

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 392

Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu  
1 5 10

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 393

Leu Ala Asn Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu  
1                   5                   10

<210> 394

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 394

Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu  
1                   5                   10

<210> 395

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 395

Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val  
1                   5

<210> 396

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 396

Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu  
1                   5

<210> 397

# I610939

<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 397

Arg Ser Gly Trp His Thr Phe Pro Leu  
1 5

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

● <220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 398

Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu  
1 5

<210> 399  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

● <400> 399

Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser  
1 5

<210> 400  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 400

Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu  
1 5

# I610939

<210> 401  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 401

Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu  
1 5

<210> 402  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 402

Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu  
1 5

<210> 403  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 403

Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu  
1 5

<210> 404  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 404

Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala

# I610939

1 5

<210> 405  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 405

Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu  
1 5

<210> 406  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 406

Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu  
1 5

<210> 407  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 407

Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile  
1 5

<210> 408  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 408

Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu  
1 5

<210> 409  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 409

Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu  
1 5

<210> 410  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 410

Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu  
1 5

<210> 411  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 411

Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser  
1 5

<210> 412  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

# I610939

<400> 412

Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu  
1 5 10

<210> 413

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 413

Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu  
1 5 10

<210> 414

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 414

Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu  
1 5 10

<210> 415

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 415

Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile Val  
1 5 10

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列



# I610939

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 416

Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu  
1 5 10

<210> 417

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 417

Arg Thr Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe  
1 5 10

<210> 418

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 418

Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu  
1 5 10

<210> 419

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 419

Val Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu  
1 5 10

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

# I610939

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 420

Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu  
1 5 10

<210> 421

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 421

Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu  
1 5 10

<210> 422

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 422

Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu  
1 5 10

<210> 423

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成胜肽序列

<400> 423

Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu  
1 5 10

<210> 424

<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 424

Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr  
1                   5                   10

<210> 425  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 425

Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu  
1                   5                   10

<210> 426  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 426

Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu  
1                   5                   10

<210> 427  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 427

Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu  
1                   5                   10

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

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 428

Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr Leu  
1 5 10

<210> 429  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 429

Ala Val Lys Arg His Ile Leu Ser Arg Leu  
1 5 10

<210> 430  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 430

Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu  
1 5 10

<210> 431  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 431

Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser

# I610939

1 5 10

<210> 432  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 432

Leu Tyr Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn  
1 5 10

<210> 433  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 433

Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys  
1 5 10

<210> 434  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工合成胜肽序列

<400> 434

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala  
1 5

公告本
-----

## 發明摘要

※申請案號： 103107156 (由 97105594 合類)

※申請日： 97.2.18 ※IPC 分類：C07K 14/70 (2006.01)

C07K 14/215 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

表現腫瘤相關抗原之癌症的胜肽疫苗 / PEPTIDE VACCINES  
FOR CANCERS EXPRESSING TUMOR-ASSOCIATED  
ANTIGENS

## 【中文】

本發明提供胜肽，具以下 SEQ ID NO 之胺基酸序列：SEQ ID NO: 19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288，及具上述胺基酸序列之胜肽，其中一、二或數個(例如，最多五個)胺基酸經取代、刪除或加成，惟該等胜肽具細胞毒性 T 細胞誘導能力。本發明尚提供藥物，用於治療或預防與過度表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病，例如癌症，包含一種以上此等胜肽作為有效成分。本發明之胜肽更作為疫苗為有用。

## 【英文】

The present invention provides peptides having an amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 or 288, as well as peptides having the above-mentioned amino acid sequences in which 1, 2, or several (e.g., up to 5) amino acids are substituted, deleted, or added, provided the peptides possess cytotoxic T cell inducibility. The present invention also provides drugs for treating or preventing a disease associated with over-expression of the CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK and/or URLC10, e.g. cancers containing as an active ingredient one or more of these peptides. The peptides of the present invention find further utility as vaccines.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**第（1）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

+～經胜肽脈衝之標靶；

-～無胜肽脈衝之標靶。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無。



【0081】 使用樹突細胞(DC)作為 APC，以評估誘導 CTL 作用之方法，在該技術領域係為人所知的。DC 為一代表性的 APC，具 APC 當中最強的 CTL 誘導作用。於此方法中，受試多胜肽首先與 DC 接觸，然後此 DC 與 T 細胞接觸。當與 DC 接觸後，偵測具細胞毒性之 T 細胞對抗關注細胞之效果，顯示該受試多胜肽具有誘導細胞毒性 T 細胞之活性。對抗腫瘤之 CTL 活性，可使用例如  $^{51}\text{Cr}$  標定之腫瘤細胞溶解作為指標來偵測。或者，使用  $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶攝入活性或 LDH(乳糖去氫酶)-釋放作為指標來評估腫瘤細胞損傷程度，係為人所知的。再者，也可藉由使用抗 IFN- $\gamma$  抗體可見化，例如 LISPOT 試驗，測量在攜帶固定化胜肽之抗原呈現細胞存在下，CTL 所產生及釋放之 IFN- $\gamma$  以進行檢驗。

【0082】 除了 DC，也可使用周邊血液單核球細胞(PBMC)作為 APC。誘導 CTL 據報告會藉由於存在 GM-CSF 及 IL-4 下培養 PBMC 而增進。同樣地，CTL 已顯示會藉由於存在鑰孔蟲戚血藍蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)(KLH)及 IL-7 下培養 PBMC 而被誘導。

【0083】 由此等方法確認具 CTL 誘導活性之受試多胜肽，為具 DC 活化效果之多胜肽，且因而具 CTL 誘導活性。因此，誘導對抗表現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之細胞的 CTL 的細胞的多胜肽，作為對抗與 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 相關之疾病例如癌症，的疫苗為有用的。再者，藉由與該多胜肽接觸而獲得誘導相關於過度表

現 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病例如癌症的 CTL 能力的 APC，作為對抗該疾病之疫苗為有用。再者，由於以 APC 呈現該多胜肽抗原而具有後天細胞毒性之 CTL，亦可做為對抗相關於 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病，例如癌症之疫苗。此種針對相關於 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 及/或 URLC10 之疾病例如癌症，使用起因於 APC 及 CTL 之抗腫瘤免疫的治療方法，係稱為細胞免疫療法。考慮之癌症包括，但不限於：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。

【0084】 一般而言，當使用一多胜肽於細胞免疫療法，可藉由組合多種具不同結構的多胜肽並使其與 DC 接觸而增加 CTL 誘導之效率。因此，當以蛋白質片段刺激 DC 時，使用多種類型片段之混合物為有利的。

【0085】 以一多胜肽誘導抗腫瘤免疫，可藉由觀察誘導生產對抗腫瘤之抗體來進一步確認。例如，當在經該多胜肽免疫之一實驗動物中誘導了對抗一多胜肽之抗體時，且當腫瘤細胞之生長、增生及/或轉移被該等抗體所抑制時，則認定該多胜肽誘導抗腫瘤免疫。

【0086】 抗腫瘤免疫可藉由投予本發明疫苗而誘導，且誘導抗腫瘤免疫能治療及預防相關於過度表現 CDH3、EPHA4、

## 申請專利範圍

## 公告本

1. 一種藥學組合物之用途，其係用於製備治療 HLA 抗原為 HLA-A2 的病患中與過度表現 SEQ ID NO: 17 基因相關之疾病之藥物，該組合物包括一種以上擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽，或編碼為該等胜肽之多核苷酸，
  - (A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；
  - (B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；
  - (C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：
    - (a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及
    - (b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該與 SEQ ID NO: 17 基因過度表現相關之疾病為癌症。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之用途，其中該癌症係擇自於下列所構成族群：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰

漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。

4. 一種外吐小體(exosome)，在其表面上呈現一複合體，該複合體包含擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽，以及一 HLA-A2，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之外吐小體，其中該 HLA-A2 為 HLA-A0201。

6. 一種於體外(*in vitro*)誘導具細胞毒性 T 細胞誘導能力之抗原呈現細胞之方法，所述方法包含以下步驟：使一抗原呈現細胞接觸擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。

7. 一種於體外(*in vitro*)誘導細胞毒性 T 細胞之方法，係使一抗原呈現細胞接觸擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽，以及將該抗原呈現細胞與 CD8<sup>+</sup>T 細胞混合，並共同培養，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒

性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。

8. 一種於體外 (*in vitro*) 誘導具細胞毒性 T 細胞誘導能力之抗原呈現細胞之方法，包含以下步驟：使一基因傳送至一抗原呈現細胞，該基因包含編碼為擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽之多核苷酸，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈

胺酸取代。

9. 一種分離之細胞毒性 T 細胞，係藉由如申請專利範圍第 7 項所述之方法而誘導，或經由編碼 TCR 次單元多胜肽的核酸轉導，該 TCR 次單元多胜肽於 HLA-A2 之情境下與擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽結合，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。

10. 一種抗原呈現細胞，包含一複合體，該複合體由一 HLA 抗原及擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽所形成，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO:

17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。

11. 一種抗原呈現細胞，由申請專利範圍第 6 或 8 項之方法所誘導。

12. 一種疫苗之用途，其係用於製備抑制表現 SEQ ID NO:17 基因之細胞的增生之藥物，其中該疫苗包含擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽作為有效成分，

(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性



細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代，

其中該疫苗係配方投予至 HLA 抗原為 HLA-A2 之個體。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中該表現 SEQ ID NO:17 的該基因之細胞為癌細胞。

14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該癌係擇自於下列所構成族群：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。

15. 一種擇自下列(A)至(C)所構成族群之胜肽或編碼為該胜肽之多核苷酸之用途，其係用於製備治療 HLA 抗原為 HLA-A2 之個體中 SEQ ID NO:17 基因過度表現之相關疾病的疫苗，  
(A) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，且經由該胜肽誘導之一細胞毒性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO:17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(B) 具細胞毒性 T 細胞誘導能力之一胜肽，其少於 15 個胺基酸，其中該胜肽包含序列識別號：288 之胺基酸序列，其中一或二個胺基酸經取代，且經由該胜肽誘導之一細胞毒

性 T 細胞對於表現 SEQ ID NO: 17 基因的一 HLA-A2 陽性細胞顯示專一性細胞毒性；

(C) 如(B)之該胜肽，其中該胜肽具有下列特色之一或二：

(a) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 N 端起之第 2 胺基酸經甲硫胺酸取代；以及

(b) 從序列識別號：288 之該胺基酸序列之 C 端胺基酸經纈胺酸取代。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之用途，其中該與 SEQ ID NO: 17 基因過度表現相關之疾病為癌症。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之用途，其中該癌症係擇自於下列所構成族群：膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、CML、大腸直腸癌、子宮內膜異位症、食道癌、胃癌、瀰漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、SCLC、軟組織腫瘤及睪丸癌。