



(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 I480050 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 11 日

- (21)申請案號：099103887 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 09 日
- (51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *C12N15/09 (2006.01)*  
*C12P21/08 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2009/02/10 美國 61/151,411
- (71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)  
日本
- (72)發明人：川井田禮美 KAWAIDA, REIMI (JP)；大塚敏明 OHTSUKA, TOSHIAKI (JP)；我妻利紀 AGATSUMA, TOSHINORI (JP)；羅德利 菲利浦 RODLEY, PHILIP (NZ)；米勒 珊卓 MILLER, SANDRA (DE)；舒伯特 優瑞克 SCHUBERT, ULRIKE (DE)
- (74)代理人：何金塗
- (56)參考文獻：  
 WO 2006/02025A2  
 2006年09月15日，Therapeutic implications of a human neutralizing antibody to the macrophage-stimulating protein receptor tyrosine kinase (RON), a c-MET family member., O'Toole JM, Cancer Res., 2006, Vol166(18), pp:9162-9170.
- 審查人員：林桂滿
- 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：17 共 178 頁

## (54)名稱

抗-MST1R 抗體及其用途

ANTI-MST1R ANTIBODIES AND USES THEREOF

## (57)摘要

本揭示文提供對 MST1R 具特異性之重組抗原結合區及含有此等抗原結合區之抗體及功能片段，其係於多種病症或病情諸如癌症扮演整合角色。如此，此等抗體可用於治療此等及其它病症及病情。本揭示文之抗體也可用於診斷領域，以及用於進一步調查研究 MST1R 於與腫瘤相關聯的病症之進行中所扮演的角色。本揭示文也提供編碼前述抗體之核酸序列、含有該等核酸序列之載體、醫藥組成物及附有使用指示說明之套件組。

The present disclosure provides recombinant antigen-binding regions and antibodies and functional fragments containing such antigen-binding regions that are specific for MST1R, which plays an integral role in various disorders or conditions, such as cancer. These antibodies, accordingly, can be used to treat these and other disorders and conditions. Antibodies of the disclosure also can be used in the diagnostics field, as well as for further investigating the role of MST1R in the progression of disorders associated with tumors. The disclosure also provides nucleic acid sequences encoding the foregoing antibodies, vectors containing the same, pharmaceutical compositions and kits with instructions for use.

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明領域

本揭示文提供對MST1R具特異性之重組抗原結合區及含有此等抗原結合區之抗體及功能片段，其係於多種病症或病情諸如癌症扮演整合角色。如此，此等抗體可用於治療此等及其它病症及病情。本揭示文之抗體也可用於診斷領域，以及用於進一步調查研究MST1R於與腫瘤相關聯的病症之進行中所扮演的角色。本揭示文也提供編碼前述抗體之核酸序列、含有該等核酸序列之載體、醫藥組成物及附有使用指示說明之套件組。

### 【先前技術】

#### 發明背景

MST1R(巨噬細胞刺激1受體；人MST1R係顯示於基因存庫存取號碼NM\_002447.2)亦係稱作為RON或CDw136，亦屬出現於上皮來源細胞之c-Met相關性酪胺酸激酶。1400胺基酸單鏈前驅物係裂解成為由胞外40kDa  $\alpha$  鏈及150kDa  $\beta$  鏈所組成之二硫化物鏈接的雜二元體，該150kDa  $\beta$  鏈其包括胞內酪胺酸激酶功能部位。類似c-Met，MST1R誘導侵入性細胞生長、遷移、細胞解離及基質侵襲性[Wang等人，癌症發生24，1291-1300，2003；Lee等人，臨床癌症研究11，2222-2228，2005]。兩種酪胺酸激酶於多種惡性腫瘤諸如乳癌、肺癌或攝護腺癌過度表現[O' Toole等人，癌症研究

66, 9162-9170, 2006]。MSP, 亦即巨噬細胞刺激蛋白質, 乃至今為止唯一的MST1R配位體。MSP結合作用觸發MST1R酪胺酸激酶功能部位的自我磷酸化。因而被活化的MST1R轉導多個不同徑路串級[Wang等人, 癌症發生24, 1291-1300, 2003; O' Toole等人, 癌症研究66, 9162-9170, 2006]。也曾報導經由mRNA拼接(splicing)而產生生物活性的已截頭之MST1R變異株[Wang等人, 癌症發生24, 1291-1300, 2003]。舉例言之, MST1R $\Delta$ 160變異株出現於若干大腸直腸癌樣本, 但其於裸鼠過度表現未經配位體媒介的腫瘤形成[Zhou等人, 致癌基因22, 186-197, 2003]。抗-MST1R抗體例如IMC-41A10阻斷配位體-受體交互作用, 且屬受體及下游傳訊、細胞遷移及腫瘤發生的強力抑制劑[O' Toole等人, 癌症研究66, 9162-9170, 2006]。

### 【發明內容】

#### 發明概要

一個目的係提供人及人化抗-MST1R抗體。

另一個目的係提供用於人體投予係屬安全的抗體。

也有一個目的係提供經由使用本發明之一種或多種抗體用於治療與MST1R向上調節相關聯之疾病及/或病症之方法。此等及其它目的更完整說明於此處。

於一個實施例中, 含有抗原結合區之經單離的抗體或功能片段係對MST1R具特異性。

此種抗體或其功能片段可含有一抗原結合區, 其含有

具 SEQ ID NO: 1 或 4 之胺基酸序列的 H-CDR3(重鏈 CDR3) 區；該抗原結合區可進一步包括具 SEQ ID NO: 2 或 5 之胺基酸序列的 H-CDR2(重鏈 CDR2) 區；及該抗原結合區也可含有具 SEQ ID NO: 3 或 6 之胺基酸序列的 H-CDR1(重鏈 CDR1) 區。此種抗體或其功能片段可含有一抗原結合區，其含有具 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11 或 12 之胺基酸序列的 L-CDR3(輕鏈 CDR3) 區；該抗原結合區可進一步包括具 SEQ ID NO: 13 或 15 之胺基酸序列的 L-CDR1(輕鏈 CDR1) 區；及該抗原結合區也可含有具 SEQ ID NO: 14 或 16 之胺基酸序列的 L-CDR2(輕鏈 CDR2) 區。

此處所述抗體(及其功能片段)可含有對 MST1R 之抗原決定位具特異性的抗原結合區，該抗原決定位含有具胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之胺基酸的一個或多個胺基酸殘基。對若干抗體而言，抗原決定位(epitope)可為線性；而對其它抗體而言，抗原決定位可為構形(conformational)(亦即非連續)。具有此等性質中之一者或多者的抗體或其功能片段可含有一抗原結合區，其含有具 SEQ ID NO: 1 或 4 之胺基酸序列的 H-CDR3(重鏈 CDR3) 區；該抗原結合區可進一步包括具 SEQ ID NO: 2 或 5 之胺基酸序列的 H-CDR2(重鏈 CDR2) 區；及該抗原結合區也可含有具 SEQ ID NO: 3 或 6 之胺基酸序列的 H-CDR1(重鏈 CDR1) 區。本發明之此種 MST1R 特異性抗體可含有一抗原結合區，其含有具 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11 或 12 之胺基酸序列的 L-CDR3 區；該抗原結合區可進

一步包括具 SEQ ID NO: 13 或 15 之胺基酸序列的 L-CDR1 區；及該抗原結合區也可含有具 SEQ ID NO: 14 或 16 之胺基酸序列的 L-CDR2 區。

此處揭示之該等序列之胜肽變異株也涵蓋於本揭示文之多個實施例。如此該等實施例包括抗-MST1R 抗體，其具有重鏈胺基酸序列帶有：於 CDR 區中，與具 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5 或 6 之胺基酸序列之該等 CDR 區至少 60% 的序列相同性；及 / 或於 CDR 區中，與具 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5 或 6 之胺基酸序列之該等 CDR 區至少 80% 的序列同源性。進一步包括抗-MST1R 抗體，其具有重鏈胺基酸序列帶有：於 CDR 區中，與具 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 之胺基酸序列之該等 CDR 區至少 60% 的序列相同性；及 / 或於 CDR 區中，與具 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 之胺基酸序列之該等 CDR 區至少 80% 的序列同源性。

此處揭示之抗體可具有 IgG (例如 IgG<sub>1</sub>)，而抗體片段可具有 Fab 或 scFv (舉例)。如此，本發明之抗體片段可為或可含有以此處所述之一種或多種方式表現的抗原結合區。

另一個實施例亦係關經單離的核酸序列，其各自可編碼對 MST1R 之抗原決定位具特異性的人抗體或其功能片段之一抗原結合區。此種核酸序列可編碼抗體之一可變重鏈，且包括選自於由 SEQ ID NO: 18、20 或於高度苛刻條件下雜交至 SEQ ID NO: 18 或 20 之互補股的核酸序列所組成

之組群中之一序列。該種核酸序列可編碼抗體之一可變輕鏈，且含有選自於由SEQ ID NO: 22、24、26、28、30、32或於高度苛刻條件下雜交至SEQ ID NO: 22、24、26、28、30或32之互補股的核酸序列所組成之組群中之一序列。

此處所述核酸適用於重組株的製造。如此，含有此處揭示之核酸序列的載體及宿主細胞亦另有具體實施例。

此處所述組成物可用於治療性或預防性應用。因此，此等實施例包括一種醫藥組成物含有本發明抗體(或其功能片段)及其醫藥上可接受性載劑或賦形劑。於相關態樣中，另一具體實施例包括用於治療與非期望的存在有MST1R或MST1R表現性細胞相關聯之病症或病情之方法。此種方法含有下列步驟，對有需要之個體投予有效量之含有如此處所述或所涵蓋之本發明抗體之醫藥組成物。

又有其它具體實施例係關呈線性形式或構形形式之經單離的MST1R抗原決定位，及其用於抗體或其功能片段之單離之用途，該抗體片段之抗體包含對該抗原決定位具特異性之抗原結合區。就此方面而言，構形抗原決定位可含有於SEQ ID NO: 17的一個或多個胺基酸殘基。MST1R抗原決定位例如可用於抗體或其功能片段(各該抗體或其功能片段包含對這種抗原決定位具特異性的抗原結合區)之單離，包含下列步驟，允許該MST1R抗原決定位與抗體存庫接觸，及單離該抗體或其功能片段。

於另一個具體實施例中，本揭示文提供一種經單離的

MST1R抗原決定位，其主要係由SEQ ID NO: 17之胺基酸序列組成。如此處使用，此種抗原決定位的「主要組成」為緊接於前的胺基酸序列加額外結構特徵，但限制條件為該等額外結構特徵並未實質上影響該抗原決定位的基本與新穎特性。

本揭示文亦係針對一種套件組，具有(i)包含於SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之一個或多個胺基酸殘基之經單離的MST1R抗原決定位；(ii)抗體存庫；及(iii)使用該抗體存庫來分離特異性結合至此種抗原決定位的此一存庫中之一個或多個成員之指示。

#### 【實施方式】

##### 較佳實施例之詳細說明

本揭示文係基於發現對MST1R具特異性或具高度親和力且可遞送療效予個體之新穎抗體。此處揭示之抗體可為人抗體或人化抗體，可用於多方面，容後詳述。

「人」抗體或功能人抗體片段係定義為非嵌合(例如非「人化」)抗體且非來自於(全部或部分)非人種屬。人抗體或功能抗體片段可衍生自人，或可為合成人抗體。「合成人抗體」於此處係定義為具有藉電腦運算係全部或部分衍生自基於已知之人抗體序列分析的合成序列之序列的抗體。藉電腦運算設計人抗體序列或其片段例如可藉分析人抗體或抗體片段序列之資料庫，及利用得自其中的資料設計多肽序列達成。人抗體或功能抗體片段之另一例為藉單

離自人來源的抗體序列存庫(亦即此等存庫係基於取自人天然來源的抗體)之核酸編碼者。

「人化」抗體或功能人化抗體片段於此處係定義為(i)衍生自非人來源者(例如載有非同源免疫系統之基因轉殖小鼠),該抗體係基於人種系序列;或(ii)嵌合體,其中該可變功能部位係衍生自非人來源,及該恆定功能部位係衍生自人來源;或(iii)經互補性決定區(CDR)接枝,其中該可變功能部位之CDR係得自非人來源,而該可變功能部位之一個或多個框架屬於人來源,而恆定功能部位(若有)係屬人來源。

如此處使用,若一抗體可區別一抗原與一種或多種參考抗原,則該抗體「特異性結合至」、「對其具特異性」或「特異性辨識」該抗原(此處為MST1R),原因在於此種結合特異性並非絕對,反而係相對性質。於其最一般形式中(以及當未述及特定參考時),「特異性結合」係指例如根據後述方法中之一者測定,該抗體可區別感興趣之抗原與不相關的抗原。此等方法包含但非限於西方墨點法、ELISA試驗、RIA試驗、ECL試驗、ERMA試驗及胜肽掃描。舉例言之,可進行標準ELISA檢定分析。評分可藉標準顯色進行(例如二次抗體使用辣根過氧化物,而二甲基聯苯胺使用過氧化氫)。於某些孔的反應係藉於450奈米的光密度評分。典型背景(=陰性反應)可為0.1 OD;典型陽性反應可為1 OD。如此表示陽性/陰性間之差可大於10倍。典型地,結合



特異性之測定係經由使用非單一參考抗原，反而使用一組約三至五種不相關抗原諸如乳粉、BSA、轉鐵蛋白等進行。

但「特異性結合」也可指抗體區別標靶抗原與一種或多種密切相關的抗原之能力，該不相關抗原係用作為例如標靶MST1R與標靶信號蛋白(semaphoring)間之參考點。此外，「特異性結合」可能關係抗體區別其標靶抗原的不同部分例如MST1R之不同功能部位或不同區，諸如於標靶MST1R之N端或C端區的上突的能力，或區別標靶MST1R之一個或多個關鍵胺基酸殘基或胺基酸殘基之伸出部的能力。

又如此處使用，「免疫球蛋白」(Ig)係定義為屬於IgG、IgM、IgE、IgA、或IgD類別(或其任何亞類)之蛋白質，且包括全部習知抗體及其功能片段。藉此抗體/免疫球蛋白之「功能片段」係定義為保有抗原結合區的抗體/免疫球蛋白之片段(例如IgG之可變區)。抗體之「抗原結合區」典型係出現於抗體的一個或多個超可變區，亦即CDR-1、CDR-2及/或CDR-3區；但可變「框架」區也於抗原結合上扮演要角，諸如經由提供CDR的支架而扮演要角。於多個實施例中，「抗原結合區」包含可變輕(VL)鏈之至少胺鏈之至少胺基酸殘基4至103及可變重(VH)鏈之5至109，VL之胺基酸殘基3至107及VH之4至111，且為完整VL鏈及VH鏈(VL之胺基酸位置1至109及VH之1至113；根據WO 97/08320編號)。用於此處所述實施例之免疫球蛋白的一個實施例為IgG。本發明之

「功能片段」包括  $F(ab')_2$  片段、Fab 片段及 scFv 之功能部位。  $F(ab')_2$  或 Fab 可經基因改造而減少或完全去除出現於 CH1 功能部位與 CL 功能部位間之分子間雙硫鍵作用力。

此處所述抗體可衍生自重組抗體存庫，該存庫係基於已經藉電腦運算設計的且由合形成成的核酸所編碼的胺基酸序列。藉電腦運算設計抗體序列例如可藉分析人序列之資料庫，及利用得自其中的資料設計多肽序列達成。設計與獲得藉電腦運算設計所形成之序列之方法例如係說明於 Knappik 等人，*J. Mol. Biol.* 296: 57-86, 2000; Krebs 等人，*免疫方法期刊*，254: 67-84, 2001; 及核發給 Knappik 等人之美國專利案第 6,300,064 號，全文係以引用方式併入此處。

如此處說明之抗體

本揭示文全文係參照下列代表性抗體作說明：「抗體號碼」或「LACS」或「MOR」X。MOR X 表示具有對應於 SEQ ID NO: 18 或 20 (DNA)/SEQ ID NO: 19 或 21 (蛋白質) 之一可變重區及選自於由 SEQ ID NO: 22、24、26、28、30 及 32 (DNA)/SEQ ID NO: 23、25、27、29、31 及 33 (蛋白質) 所組成之組群之可變輕區的抗體。

於一個實施例中，本揭示文提供具有對應於 SEQ ID NO: 18 (DNA)/SEQ ID NO: 19 (蛋白質) 之一可變重區及對應於 SEQ ID NO: 22 (DNA)/SEQ ID NO: 23 (蛋白質) 之可變輕鏈的抗體。

於一個實施例中，本揭示文提供具有對應於 SEQ ID NO:

20(DNA)/SEQ ID NO: 21(蛋白質)之一可變重區及對應於 SEQ ID NO: 24(DNA)/SEQ ID NO: 25(蛋白質)之可變輕鏈的抗體。

於一個實施例中，本揭示文提供具有對應於 SEQ ID NO: 18(DNA)/SEQ ID NO: 19(蛋白質)之一可變重區及對應於 SEQ ID NO: 26(DNA)/SEQ ID NO: 27(蛋白質)之可變輕鏈的抗體。

於一個實施例中，本揭示文提供具有對應於 SEQ ID NO: 18(DNA)/SEQ ID NO: 19(蛋白質)之一可變重區及對應於 SEQ ID NO: 28(DNA)/SEQ ID NO: 29(蛋白質)之可變輕鏈的抗體。

於一個實施例中，本揭示文提供具有對應於 SEQ ID NO: 18(DNA)/SEQ ID NO: 19(蛋白質)之一可變重區及對應於 SEQ ID NO: 30(DNA)/SEQ ID NO: 31(蛋白質)之可變輕鏈的抗體。

於一個實施例中，本揭示文提供具有對應於 SEQ ID NO: 18(DNA)/SEQ ID NO: 19(蛋白質)之一可變重區及對應於 SEQ ID NO: 32(DNA)/SEQ ID NO: 33(蛋白質)之可變輕鏈的抗體。

於另一態樣中，本揭示文提供下列抗體。

於一個具體實施例中，本揭示文提供一種抗體含有一抗原結合區，其含有具 SEQ ID NO: 1或4之胺基酸序列的 H-CDR3(重鏈 CDR3)區；該抗原結合區進一步包括具 SEQ ID

NO: 2或5之胺基酸序列的H-CDR2(重鏈CDR2)區；及該抗原結合區也含有具SEQ ID NO: 3或6之胺基酸序列的H-CDR1(重鏈CDR1)區。此種抗體可含有一抗原結合區，其含有具SEQ ID NO: 7、8、9、10、11或12之胺基酸序列的L-CDR3(輕鏈CDR3)區；該抗原結合區進一步包括具SEQ ID NO: 13或15之胺基酸序列的L-CDR1(輕鏈CDR1)區；及該抗原結合區也含有具SEQ ID NO: 14或16之胺基酸序列的L-CDR2(輕鏈CDR2)區。

本揭示文也提供一種抗體其含有抗原結合區(i)H-CDR3區具SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，H-CDR2區具SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，及H-CDR1區具SEQ ID NO: 3之胺基酸序列；(ii)H-CDR3區具SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，H-CDR2區具SEQ ID NO: 5之胺基酸序列，及H-CDR1區具SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

一個具體實施例也提供一種抗體其含有選自於由下列所組成之組群中之一抗原結合區：(i)L-CDR3區具SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，L-CDR1區具SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，及L-CDR2區具SEQ ID NO: 14之胺基酸序列；(ii)L-CDR3區具SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，L-CDR1區具SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，及L-CDR2區具SEQ ID NO: 16之胺基酸序列；(iii)L-CDR3區具SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，L-CDR1區具SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，及L-CDR2區具SEQ ID NO: 14之胺基酸序列；(iv)L-CDR3區具SEQ ID NO: 10之胺

基 酸 序 列 ， L-CDR1區 具 SEQ ID NO: 13之 胺 基 酸 序 列 ， 及 L-CDR2區 具 SEQ ID NO: 14之 胺 基 酸 序 列 ； (v)L-CDR3區 具 SEQ ID NO: 11之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR1區 具 SEQ ID NO: 13之 胺 基 酸 序 列 ， 及 L-CDR2區 具 SEQ ID NO: 14之 胺 基 酸 序 列 ； 或 (vi)L-CDR3區 具 SEQ ID NO: 12之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR1區 具 SEQ ID NO: 13之 胺 基 酸 序 列 ， 及 L-CDR2區 具 SEQ ID NO: 14之 胺 基 酸 序 列 。

另 一 個 具 體 實 施 例 提 供 一 種 抗 體 其 含 有 選 自 於 由 下 列 所 組 成 之 組 群 中 之 一 抗 原 結 合 區 ； (i) H-CDR3區 具 SEQ ID NO: 1之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR2區 具 SEQ ID NO: 2之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR1區 具 SEQ ID NO: 3之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR3區 具 SEQ ID NO: 7之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR1區 具 SEQ ID NO: 13之 胺 基 酸 序 列 ， 及 L-CDR2區 具 SEQ ID NO: 14之 胺 基 酸 序 列 ； (ii) H-CDR3區 具 SEQ ID NO: 4之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR2區 具 SEQ ID NO: 5之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR1區 具 SEQ ID NO: 6之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR3區 具 SEQ ID NO: 8之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR1區 具 SEQ ID NO: 15之 胺 基 酸 序 列 ， 及 L-CDR2區 具 SEQ ID NO: 16之 胺 基 酸 序 列 ； (iii) H-CDR3區 具 SEQ ID NO: 1之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR2區 具 SEQ ID NO: 2之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR1區 具 SEQ ID NO: 3之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR3區 具 SEQ ID NO: 9之 胺 基 酸 序 列 ， L-CDR1區 具 SEQ ID NO: 13之 胺 基 酸 序 列 ， 及 L-CDR2區 具 SEQ ID NO: 14之 胺 基 酸 序 列 ； (iv) H-CDR3區 具 SEQ ID NO: 1之 胺 基 酸 序 列 ， H-CDR2區 具 SEQ

ID NO: 2之胺基酸序列，H-CDR1區具SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，L-CDR3區具SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，L-CDR1區具SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，及L-CDR2區具SEQ ID NO: 14之胺基酸序列；(v) H-CDR3區具SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，H-CDR2區具SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，H-CDR1區具SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，L-CDR3區具SEQ ID NO: 11之胺基酸序列，L-CDR1區具SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，及L-CDR2區具SEQ ID NO: 14之胺基酸序列；及(vi) H-CDR3區具SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，H-CDR2區具SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，H-CDR1區具SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，L-CDR3區具SEQ ID NO: 12之胺基酸序列，L-CDR1區具SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，及L-CDR2區具SEQ ID NO: 14之胺基酸序列。

於另一態樣中，本揭示文提供下列抗體。

一個實施例也提供一種抗體包含(i)具SEQ ID NO: 49或51之胺基酸序列之一重鏈；及具選自於由SEQ ID NO: 53、55、57、59、61及63所組成之組群中之一胺基酸序列之一輕鏈。

又另一實施例提供一種抗體選自於由所組成之組群：  
(i)具SEQ ID NO: 49之胺基酸序列之一重鏈及具SEQ ID NO: 53之胺基酸序列之一輕鏈(定名為「MOR07919」)，(ii)具SEQ ID NO: 51之胺基酸序列之一重鏈及具SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之一輕鏈(定名為「MOR07692」)，(iii)具SEQ ID NO:

51之胺基酸序列之一重鏈及具SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之一輕鏈(定名為「MOR07923」), (iv)具SEQ ID NO: 51之胺基酸序列之一重鏈及具SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之一輕鏈(定名為「MOR07924」), (v)具SEQ ID NO: 51之胺基酸序列之一重鏈及具SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之一輕鏈(定名為「MOR07925」), (vi)具SEQ ID NO: 51之胺基酸序列之一重鏈及具SEQ ID NO: 63之胺基酸序列之一輕鏈(定名為「MOR07926」)。

於一個態樣中, 本揭示文提供一種抗體其具有一抗原結合區具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列且該抗原結合區可特異性結合至標靶MST1R之一個或多個區或對其具有高度親和力。若以 $K_D$ 表示親和力測量值為至少100 nM(Fab片段之一價親和力), 則該抗體稱作為對抗原具「高度親和力」。此處所述之抗體或抗原結合區例如可約小於100 nM, 小於約60 nM, 或小於約30 nM之親和力結合至MST1R。額外實施例包括以小於約10 nM, 或小於約3 nM之親和力結合至MST1R的抗體。特定言之, 經單離的人或人化抗體或功能抗體片段包含具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之一抗原結合區, 其對MST1R之部分胜肽具特異性, 此處藉表面質粒基因體共振測定, 該抗體或其功能片段對MST1R之部分胜肽具親和力以 $K_D$ 表示, 小於約10 nM, 小於約5 nM, 小於約1 nM, 小於約0.5 nM或小於約0.1 nM。而藉溶液平衡滴定測定, 對MST1R之部分胜肽的親和力以 $K_D$ 表示, 小於約

10 nM，小於約 5 nM，小於約 1 nM，小於約 0.5 nM 或小於約 0.1 nM。舉例言之，此處所述抗體對 MST1R 之親和力可為約 0.98 nM 或 0.02 nM (Fab 片段之一價親和力)。

表 1 提供藉表面質粒基因體共振 (surface plasmon resonance) (拜可 (Biacore)) 及藉溶液平衡滴定 (SET) 測定，此處揭示之代表性抗體之親和力摘要：

表 1：抗體親和力

抗體 (Fab)	拜可 (Fab)	SET (Fab)
	$K_D$ [nM]	$K_D$ [nM]
MOR07692	0.80	0.25
MOR07919	0.98	0.27
MOR07923	0.07	0.02
MOR07924	0.20	0.03
MOR07925	0.02	0.01
MOR07926	0.13	0.04

參考表 1，MOR X 抗體之親和力係藉已制動化的 (immobilized) 重組人 MST1R 上之表面質粒基因體共振 (拜可) 測定。拜可研究係於直接制動化的抗原上執行。MOR X 之 Fab 格式具有於已制動化之 MST1R 蛋白質上之一價親和力係於約 0.02 nM 至 0.98 nM 之範圍，以 Fab MOR07925 顯示最高親和力，接著為 MOR07923 及 MOR07926。此外，於 SET 研究中，MOR X 之 Fab 格式具有親和力係於約 0.01 nM 至 0.27 nM 之範圍，以 Fab MOR07925 顯示最高親和力，接著為



MOR07923及MOR07924。

此處所述抗體之另一項特徵為其對MST1R的N端區內部之一區的特異性。舉例言之，此處所揭示之MOR X可特異性結合至MST1R的N端區。

如此處所述，抗體結合的上突類型可為線性(亦即胺基酸之一個連續延伸部)或構形性(亦即胺基酸之多個延伸部)。為了確定特定抗體的上突為線性或隨形性，熟諳技藝人士可分析抗體與覆蓋MST1R不同功能部位之重疊胜肽(例如帶有11個胺基酸重疊部之13元體胜肽)之結合。使用具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的重組MST1R部分胜肽。因MOR X並未適用於免疫墨點分析來檢測相同重組MST1R蛋白質之變性形式，則MOR X於SEQ ID NO: 17之胺基酸序列內必然具有隨形性上突。

此處揭示的抗體為與人且至少另一種屬，例如可為猴或小鼠具有種屬交叉反應性。至少與例如獼猴具交叉反應性之抗體用於使用相同抗體進行多個種屬之活體研究目的，可提供優於已知之抗標靶MST1R抗體更大的彈性與效果。

於一個具體實施例中，所述抗體不僅可結合至MST1R，同時也可抑制MST1R的活化。受體的抑制結果導致受體特有的激酶作用的遏止與信號轉導的向下調節。例如經由限制配位體之結合至MST1R、改變MST1R之構形、或MST1R之內化可發生此等向下調節。更特定言之，此處

揭示之抗體可透過抗體-效應物功能而媒介其療效。

又另一個具體實施例係關藉此處所述抗體抑制 MST1R 的配位體相依性 MST1R 磷酸化活性。所揭示之抗體於 MSP 相依性 MST1R 信號轉導檢定分析系統，諸如「Elk1 蟲螢光素酶檢定分析」中具有至少 100 奈克/毫升，至少 50 奈克/毫升，至少 20 奈克/毫升或至少 5 奈克/毫升之 IC50 值。

此處所述另一抗體也抑制配位體相依性 MST1R 活化。

此處揭示之又一抗體也回應於 MST1R 配位體 MSP 而抑制 ERK 磷酸化。

#### 胜肽變異株

全文揭示中所述抗體並未限於此處提供之特定胜肽序列。反而，也具體實施此等多肽之變異株。參考本揭示文及習知可得之技術及參考文獻，熟諳技藝人士將可製備、測試與利用此處揭示之抗體之功能變異株，且瞭解此等變異株具有遏止落入於本發明之範圍內之配位體相依性及/或配位體非相依性 MST1R 的活化。

與此處揭示之胜肽序列相比較，變異株例如可包括具有至少一個已變更的互補決定區 (CDR)(超可變)及/或框架 (FR)(可變)功能部位/位置之抗體。為了更明白示例顯示此一構想，抗體結構簡單說明如下。

抗體係由兩個胜肽鏈所組成，各鏈含有一個(輕鏈)或三個(重鏈)恆定功能部位及一可變區 (VL、VH)，於各種情況下，後者係由四個 FR 區及三個交互隔開的 CDR 所組成。

抗原結合部位係由一個或多個CDR所形成，而FR區提供CDR之結構框架，如此，於抗原結合上扮演要角。經由變更CDR或FR區的一個或多個胺基酸殘基，熟諳技藝人士可例行性地產生已突變或已多樣化之抗體序列，其可對抗原篩檢新穎或改良之性質(舉例)。

第1圖(VH)及第2圖(VL)：闡釋此處揭示之某些抗體之CDR及FR區(根據卡巴特(Kabat)定義)且比較於給定位置之胺基酸彼此，及與相對應的HuCAL「主基因」序列(如美國專利案第6,300,064號所述)作比較。

熟諳技藝人士可使用第1圖及第2圖之資料來設定落入於此處揭示之實施例之範圍之胜肽變異株。於一個實施例中，變異株係藉由改變於一個或多個CDR區內部之胺基酸所組成；變異株也可具有一個或多個已變更的框架區。參考新穎抗體彼此之比較，可改變的候選殘基包括MOR X的可變輕鏈殘基及可變重鏈殘基。也可於框架區做變更。舉例言之，可變更胜肽FR功能部位，此處比較種系序列之殘基有殘基偏移。

參考新穎抗體與相對應之同位序列或「主基因」序列之比較，可改變的候選殘基包括MOR X的可變輕鏈之殘基，諸如VL $\lambda$  3殘基及MOR X的可變重鏈之殘基，諸如VH3殘基。另外，熟諳技藝人士使用Knappik等人(J. Mol. Biol. 296, 57-86, 2000)及核發給Knappik等人之美國專利案第6,300,064號所述程序，經由比較此處揭示之胺基酸序列與

相同類別之此等抗體之已知胺基酸序列可做相同分析。

此外，變異株可經由使用一個MOR X作為起點，用於藉多樣化MOR X序列中之一個或多個胺基酸序列，較佳為一個或多個CDR之胺基酸殘基，且經由篩檢所得抗體集合中之具改良性質之變異株而獲得。於VL之CDR-3、VH之CDR-3、VL之CDR-1及/或VH之CDR-1中之一個或多個胺基酸殘基之多樣化可藉使用三核苷酸突變發生(TRIM)技術(Virnekäs, B., Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellnhofer, G.,及Moroney S.E.(1994)「三核苷酸磷醯亞胺酸：用於隨機突變發生之混合型寡核苷酸之合成的理想作用劑」，核酸研究，22，5600)合成DNA分子集合完成。

保留性(conservative)核酸變異株

可製作多肽變異株其保有此處所述抗體胜肽序列之總體分子結構。給定個別胺基酸之性質，熟諳技藝人士將瞭解若干合理取代。胺基酸取代，亦即「保留性取代」例如可基於涉及之胺基酸殘基的極性、電荷、溶解度、斥水性、親水性及/或兩親性性質的相似性做出。

舉例言之，(a)非極性(斥水性)胺基酸包括丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸及蛋胺酸；(b)極性中性胺基酸包括甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬醯胺及麩胺；(c)帶正電荷(鹼性)胺基酸包括精胺酸、離胺酸及組胺酸；及(d)帶負電荷(酸性)胺基酸包括天冬酸及麩胺酸。典型地可於(a)至(d)組內部作

取代。此外，基於其可催毀  $\alpha$  螺旋，甘胺酸與脯胺酸可彼此取代。同理，某些胺基酸諸如丙胺酸、半胱胺酸、白胺酸、蛋胺酸、麩胺酸、麩胺、組胺酸及離胺酸較常見於  $\alpha$  螺旋，而纈胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸及蘇胺酸、較常見於  $\beta$  打褶片。甘胺酸、絲胺酸、天冬酸、天冬醯胺及脯胺酸常見於轉彎處。於下列組群中可做出若干較佳取代：(i)S及T；(ii)P及G；及(iii)A、V、L及I。給定已知之基因碼及重組與合成DNA技術，熟諳技藝人士方便組成編碼保留性胺基酸變異株之DNA。

如此處使用，兩個多肽序列間之「序列相同性」指示二序列間之相同胺基酸的百分比。「序列同源性」指示為相同或表示保留性胺基酸取代之胺基酸百分比。本發明之多肽序列具有至少60%、至少70%或80%、至少90%或至少95%之於CDR區之序列相同性。具體實施之抗體也具有至少80%、至少90%或至少95%之於CDR區之序列同源性。

#### DNA分子

本揭示文也係關編碼此處所述抗體之DNA分子。此等DNA序列包括但非限於第3A、3B及4A至4F圖列舉之該等DNA分子。

本揭示文之DNA分子並非限於此處揭示之序列，反而也包括其變異株。於多個實施例內部之DNA變異株可參考其雜交之物理性質作說明。熟諳技藝人士將瞭解DNA可用來識別其補體，且因DNA為雙股DNA，可使用核酸雜交技

術來識別其相當物或同系物。也須認知可以低於100%之互補性發生雜交。但給定經適當選擇之條件，雜交技術可用來基於DNA與特定探針之結構相關性來區別不同的DNA序列。有關此等條件之指示請參考 Sambrook 等人，1989年 (Sambrook, J., E.F. Fritsch及 T. Maniatis(1989)分子轉殖：實驗室手冊，冷泉港實驗室出版社，美國冷泉港)及 Ausubel 等人，1995年 (Ausubel, F.M., R. Brent, R.E. Kingston, D.D. Moore, J.G. Sedman, J.A. Smith, & K. Struhl編輯(1995)。分子生物學之現行方案。紐約：約翰威利父子公司)。

兩個多核苷酸序列間之結構相似性可以該二序列將彼此雜交之條件的「苛刻度」之函數表示。如此處使用，「苛刻度」係指不利於雜交的條件之程度。苛刻條件強烈不利於雜交，只有結構上最為相關的分子才可於此種條件下彼此雜交。相反地，非苛刻條件有利於顯示較低度結構相關性之分子間的雜交。因此，雜交苛刻度與兩個核酸序列之結構關係為正相關。下列關係式可用於雜交與相關性之交互關聯(此處  $T_m$  為核酸二倍體之熔點)：

a.  $T_m = 69.3 + 0.41(G+C)\%$

b. 不相匹配的鹼基對數目每增加1%則二倍體DNA之熔點  $T_m$  減低  $1^\circ\text{C}$ 。

c.  $(T_m)_{\mu_2} - (T_m)_{\mu_1} = 18.5 \log_{10} \mu_2 / \mu_1$

此處  $\mu_1$  及  $\mu_2$  為兩種溶液之離子強度。

雜交苛刻度乃多項因素之函數，包括總DNA濃度、離

子強度、溫度、探針大小及破壞氫鍵之作用劑的存在與否。促進雜交之因素包括高DNA濃度、高離子強度、低溫、較長的探針大小及不存在有破壞氫鍵之作用劑雜交典型地係於二期進行：「結合」期及「洗滌」期。

首先，於結合期，探針於有利於雜交之條件下結合至標靶。此階段之苛刻度通常係藉變更溫度加以控制。用於高苛刻度，除非使用短的(小於20 nt)寡核苷酸，否則溫度通常為65°C至70°C。代表性雜交溶液包含6 X SSC、0.5% SDS、5 X丹哈(Denhardt)氏溶液及100微克非特異性載體DNA。參考Ausubel等人2.9章補遺27(1994年)。當然已知多種不同的但功能上相當的緩衝條件。當相關度較低時，可選用較低溫。低度苛刻結合溫度為約25°C至40°C。中度苛刻度為至少約40°C至低於約65°C。高度苛刻度為至少約5°C。

其次，藉洗滌去除過量探針。於此階段通常施加更苛刻條件。如此，本「洗滌」階段對於透過雜交測定相關性最具重要性。洗滌液典型含有較低鹽濃度。培養基苛刻溶液之一例含有2xSSC及0.1% SDS。高度苛刻洗滌液含有當量(以離子強度表示)低於約0.2xSSC，較佳的苛刻洗滌液含有約0.1xSSC。各種苛刻度相關之溫度係與前文對「結合」之討論相同。洗滌期間洗滌液典型也更換數次。舉例言之，典型高苛刻度洗滌條件包含於55°C歷時30分鐘洗滌兩次及於60°C歷時15分鐘洗滌三次。

如此，本揭示文包括於高度苛刻結合與洗滌條件下，雜交至第3A、3B及4A至4F圖顯示之分子的核酸分子，此處此等核酸分子編碼具有如此處所述之性質的抗體或其功能片段。具體實施之分子(自mRNA觀點)為與如此處所述的DNA分子中之一者具有至少75%或80%(較佳至少85%，更佳至少90%及最佳至少95%)同源性或序列相同性者。於本揭示文之變異株之一特定實施例中，SEQ ID NO: 18或20之核酸位置7可自C代換成G，藉此將密碼子自CAA改變成GAA。

#### 功能相當變異株

於本發明之範圍內之又另一類DNA變異株可參考其編碼產物作說明(參考第3C、3D及4G至4L圖列舉之胜肽)。此等功能相當基因之特徵在於其編碼第3C、3D及4G至4L圖中所見因遺傳密碼的簡併性(degneracy)所導致的相同胜肽序列。第3C圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 19。第3D圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 21。第4G圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 23。第4H圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 25。第4I圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 27。第4J圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 29。第4K圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 31。第4L圖之胺基酸序列也顯示為SEQ ID NO: 33。

瞭解此處提供之DNA分子變異株可以多種不同方式構成。舉例言之，其可構成為全然合成DNA。可寬廣利用有效合成於20至約150核苷酸之範圍之寡核苷酸。參考Ausubel



等人，章節 2.11，補遺 21(1993年)。重疊的寡核苷酸可以由 Khorana 等人，*J. Mol. Biol.* 72：209-217(1971)；也參考 Ausubel 等人，參見上文，章節 8.2 所首度報告的方式合成及組裝。合成 DNA 較佳設計成帶有於基因之 5' 及 3' 端基因改造的方便的限制酶切位來協助選殖入適當載體內。

如所指示，生成變異株之方法係始於此處理揭示之 DNA 中之一者，及然後進行位置導向之突變發生。參考 Ausubel 等人，參見上文，章節 8，補遺 37(1997年)。典型方法中，目標 DNA 選殖入單股 DNA 噬菌體載媒體。單股 DNA 經分離且與含有期望之核苷酸變化的寡核苷酸雜交。互補股經合成，雙股噬菌體導入宿主。部分所得子代將含有期望的突變株，可使用 DNA 定序驗證。此外，可利用多種方法來提高子代噬菌體將為期望的突變株之機率。此等方法乃熟諳技藝人士眾所周知，而產生此等突變株之套件組為市面上可得。

#### 重組 DNA 構成體及表現

本揭示文進一步提供包含如此處所述核苷酸序列中之一者或多者之重組 DNA 構成體。此等重組構成體係結合其中插入編碼任何所揭示之抗體之 DNA 分子之載體，諸如質體、噬菌粒、噬菌體或病毒載體使用。

編碼基因可藉述於 Sambrook 等人 1989 年及 Ausubel 等人 1989 年之技術製造。另外，DNA 序列例如可使用合成器藉化學合成。例如參考寡核苷酸合成(1984年，Gait 編輯，IRL

出版社，牛津)所述技術，該文全文係以引用方式併入此處。本揭示文之重組構成體系包含可表現所編碼DNA之RNA及/或蛋白質產物之表現載體。載體進一步包含調節序列，包括工作式鏈接至開放讀取框(ORF)之啓動基因。載體進一步包含可選擇標記序列。特定起始信號及細菌性分泌信號亦為所插入的目標基因編碼序列之有效轉譯所需。

本揭示文也提供含有如此處所述DNA中之至少一者之宿主細胞。宿主細胞實質上可為任何可取得表現載體的細胞。舉例言之，可為高等真核宿主細胞，諸如哺乳動物細胞、低等真核宿主細胞，諸如酵母細胞且可為原核細胞諸如細菌細胞。重組構成體之導入宿主細胞可藉磷酸鈣轉染、脂質體轉染、DEAE、葡聚糖媒介的轉染、電穿孔或噬菌體感染執行。

#### 細菌性表現

供細菌使用有用的表現載體系如下構成，經由將編碼期望蛋白質之結構DNA序列連同適當轉譯起始信號及終結信號一起插入具有功能啓動基因之可工作讀取相。載體將包含一個或多個表現型可選擇標記及複製起點來確保載體的維持，及若有所需，提供於宿主內部之擴增。用於轉形之適當原核宿主包括大腸桿菌(*E. coli*)、枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)、傷寒桿菌(*Salmonella typhimurium*)及屬於假單胞桿菌屬(*Pseudomonas*)、鏈絲菌屬(*Streptomyces*)及葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)之多個種屬。

細菌性載體例如可基於噬菌體、質體或噬菌粒。此等載體可含有衍生自市售質體典型含有眾所周知的選殖載體 pBR322(ATCC 存取號碼 37017)構成部分之一可選擇標記及細菌性複製起點。於適當宿主菌株轉形及宿主菌株生長至妥適細胞密度後，經擇定的啓動基因藉適當手段(例如溫度遷移或化學誘導)解除遏止/誘導，細胞被培養一段額外時間。細胞典型係藉離心收穫、藉物理或化學手段崩解，及所得粗產物萃取物保留用於進一步純化。

於細菌性系統中，依據所表現之蛋白質之期望用途而定，可優異地選用多個表現載體。舉例言之，當欲製造大量此種蛋白質、產生抗體或篩檢胜肽存庫(舉例)時，可能期望可指導高濃度易純化之融合蛋白質產物表現之載體。

#### 治療方法

治療方法涉及對有需要之個體投予治療上有效量之本揭示文所涵蓋之抗體。「治療上有效」量於此處定義為具有足夠量可於個體之接受治療區耗盡 MST1R 陽性細胞之抗體量，或呈單劑或根據多劑投藥計畫，單獨使用或組合其它藥劑，結果導致副作用減輕，而其用量為毒物學上可耐受性。該個體可為人或非人動物(例如兔、大鼠、小鼠、猴或其它低等靈長類)。

本揭示文之抗體可與已知藥物共同投予，於某些情況下，抗體本身可經改性。舉例言之，抗體可軛合至免疫毒素或放射性標示抗體來進一步提高功效。

如此處所述抗體可用作為非期望地表現或出現 MST1R 之多種情況之治療工具或診斷工具。特別適合使用本揭示文之抗體治療之病症或病情為 MST1R 表現性惡性腫瘤及贅生物，例如乳房、肺、大腸、膀胱、皮膚、胰、神經膠質瘤、淋巴瘤、攝護腺、甲狀腺、卵巢、消化道、肝、胃等。

為了治療前述任一種病症，根據本揭示文使用之醫藥組成物可使用一種或多種生理上可接受之載劑或賦形劑以習知方式調配。如此處所述之任何抗體皆可藉任一種適當手段投予，該等手段可依接受治療之病症而異。可能的投藥途徑包括腸道外（例如肌肉、靜脈、動脈內、腹內或皮下）、肺內及鼻內，及若有所需，用於局部免疫抑制治療、病灶內投藥。此外，所揭示之任何抗體皆可藉脈衝式輸注，例如抗體劑量遞減。部分依據投藥為短期或長期，可藉注射例如靜脈注射或皮下注射給藥。投予劑量取決於多項因素，諸如臨床症狀、個體體重、是否投予其它藥品。熟諳技藝人士將瞭解投藥徑將依欲治療之病症或病情而異，且將瞭解基於個別個人之特定因素，哪一個途徑為最適合該個人。

根據本發明，新穎多肽之治療上有效量的決定大半將取決特殊病人特徵、投藥途徑及接受治療之病症本質。大綱指南例如參考國際和諧會議公開文獻及雷明頓藥物科學第 27 及 28 章第 484 至 528 頁（第 18 版，Alfonso R. Gennaro 編輯，賓州伊斯頓：默克出版公司 1990 年）。特定言之，治療

上有效量之決定將取決於藥品毒性及功效等因素。毒性可使用技藝界眾所周知且出現於前述參考文獻之方法測定。功效可利用相同指南結合後文實施例所述方法測定。

### 診斷方法

MST1R高度表現於某些惡性病的癌細胞上；如此，本揭示文之抗MST1R抗體可採用來成像或視覺化病人的可能MST1R之部位或所在。就此方面而言，抗體可透過放射性同位素、親和標記(諸如生物素、抗生物素等)、螢光標記、順磁性原子等的使用而加上可檢測標記。完成此種標記之程序為業界眾所周知。抗體於診斷成像之臨床應用係由Grossman, H.B., Urol. Clin. North Amer. 13:465-474 (1986)、Unger, E.C.等人, Invest. Radiol. 20:693-700 (1985)及Khaw, B.A.等人, 科學 209: 295-297 (1980)綜論。

此種經可檢測標記的抗體之病灶檢測例如可指示MST1R。於一個實施例中，本檢查之進行係藉移出組織或血液樣本，及於經可檢測標記的抗體之存在下，培育此等樣本。於一個實施例中，本技術係以非侵入性方式透過磁性成像、螢光攝影等的使用完成。此種診斷試驗可用於監視疾病治療之成功與否，此處MST1R陽性細胞的存在與否乃相關指標。

### 治療與診斷組成物

本揭示文之抗體可根據已知方法調配來製備醫藥上有用的組成物，此處如此處所述抗體(包括其任何功能片段)

係與醫藥上可接受之載劑或載媒劑呈混合物組合。適當載媒劑及其調配例如係說明於雷明頓藥物科學(第18版, Alfonso R. Gennaro編輯, 賓州伊斯頓: 默克出版公司1990年)。爲了形成適合供有效投藥之醫藥上可接受之組成物, 此種組成物將含有有效量之本揭示文中之一種或多種抗體連同適量載媒劑。

製劑可經適當調配來獲得活性化合物之控制式釋放。控制式釋放製劑可透過聚合物的使用來獲得抗MST1R抗體之錯合或吸收而達成。控制式遞送之實施方式係經由選擇適當巨分子(例如聚酯類、聚胺基酸類、聚乙烯基吡咯啉酮、乙烯-乙酸乙烯酯、甲基纖維素、羧甲基纖維素、或硫酸精胺)及巨分子濃度以及選擇適當摻混法來控制釋放。另一種藉控制式釋放製劑來控制作用期間的可能方法係將抗MST1R抗體摻混入聚合材料顆粒, 諸如聚酯類、聚胺基酸類、水凝膠、聚(乳酸)或乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。另外, 替代將此等添加劑摻混入聚合物顆粒, 可將此等材料捕捉於例如經由凝聚技術或界面聚合所製備之微囊, 例如羧甲基纖維素微囊或明膠微囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊, 或捕捉於膠體藥物遞送系統, 例如微脂粒、白蛋白微球、微乳液奈米顆粒及奈米膠囊, 或捕捉於巨觀乳液。此等技術係揭示於雷明頓藥物科學(1980年)。

化合物可調配用於藉注射, 例如大劑量注射或連續輸注經腸道外投予。注射用調配物可包裝成含有添加保藏劑

之單位劑型，例如呈安甌或多劑容器。組成物可呈於油性或水性載媒劑之懸浮液、溶液或乳液劑型，且含有調配劑，諸如懸浮劑、安定劑及/或分散劑。另外，活性成分可呈粉末形式供於使用前以適當載媒劑例如無菌無熱原水重新調製。

若有所需，組成物可包裝於包裝或配送器裝置內，其可含有含該活性成分之一個或多個單位劑型。包裝例如包含金屬箔或塑膠箔，諸如泡胞單板包裝。包裝或配送器裝置可附有投藥指示。此外包裝或配送器裝置及組成物可包裝成商業分銷用的套件組。

本發明之多個實施例經由參考下列工作實施例可進一步瞭解，該等實施例意圖僅供舉例說明，如此並未圍限本發明之揭示範圍。

## 實施例

### 細胞培養及暫時性轉染

人胚胎腎(HEK)293自由型(293FreeStyle)細胞生長於自由型293培養基(英維金公司(Invitrogen))。293 $\alpha$ 為經由以接合素 $\alpha$ v及接合素 $\beta$ 3轉染人HEK293細胞所得之穩定轉染株。HEK293細胞及293 $\alpha$ 細胞於含10%FCS之DMEM中增殖。PC3及T47D培養於含10%FCS之RPMI。用於淘洗、篩檢及功能檢定分析，HEK 293自由型細胞使用293染素(293fectin)(英維金)以質體DNA轉染。293T及293 $\alpha$ 細胞使用脂質體(Lipofectamine)2000(英維金)根據供應商的指示以

質體 DNA 轉染。

#### 流式細胞計量術 (FACS)

細胞 ( $5 \times 10^5$  細胞 / 孔) 於圓底 96 孔培養孔板 (康寧公司 (Corning))，與 Fab 抗體或 IgG 抗體於指示濃度，於 50 微升 FACS 緩衝液 (PBS, 5% FCS) 於 4°C 培養 60 分鐘。細胞經洗滌兩次及然後與異硫氰酸螢光素 (FITC) 軛合檢測抗體於 4°C 培養 30 分鐘。細胞經再度洗滌，再懸浮於 0.3 毫升 FACS 緩衝液，然後於賽托米 (Cytomics) FC500 (貝克曼庫特公司 (Beckman Coulter, Inc.))，藉流式細胞計量術分析。資料係藉 FlowJo 軟體 (東米數位生物公司 (Tomy Digital Biology Co., Ltd.)) 分析。多株山羊抗 hMSP R IgG (R&D 系統公司) 或抗 FLAG M2 抗體 (西格瑪公司 (Sigma)) 用作為陽性對照，而 MOR03207 (抗溶菌酶) 抗體用作為陰性對照。

#### 表面質粒基因體共振

動態常數  $k_{on}$  及  $k_{off}$  係使用拜可 3000 儀器 (拜可公司)，以結合至共價制動化之 MST1R-Fc 融合蛋白質 (R&D 系統公司) 的 Fab 之串列稀釋液測定。用於共價抗原制動化，係使用標準 EDC-NHS 胺偶合化學。用於 MST1R-Fc 融合蛋白質之直接偶合，CM5 感測器晶片 (拜可公司) 係於 10 mM 乙酸鹽緩衝液 pH 4.5 以約 600 RU 至 700 RU 塗覆。用於參考流細胞，使用個別量之 HAS (人血清白蛋白)。動態測量係使用自 15.6 nM 至 500 nM 之 Fab 濃度範圍，於 PBS (136 mM 氯化鈉、2.7 mM 氯化鉀、10 mM 磷酸氫鈉、1.76 mM 磷酸二氫鉀 pH 7.4) 以 20



微升/分鐘流速進行。各濃度之注入時間為1分鐘，接著為3分鐘解離時相。用於再生，係使用5微升10 mM鹽酸。全部感測圖皆係使用BIA評估軟體3.2(拜可公司)繪製。

#### 溶液平衡滴定(SET)

於溶液之親和力測定基本上係如參考文獻所述進行(Friguet, B., Chaffotte, A. F., Djavadi-Ohanian, L., 及 Goldberg, M. E.(1985年)免疫方法期刊77, 305-319)。為了改良SET方法之敏感度與準確度，該方法係自傳統ELISA修改成基於ECL之技術(Haenel, C., Satzger, M., Ducata, D. D., Ostendorp, R., 及 Brocks, B. (2005) Anal Biochem 339, 182-184)。

#### 實施例 1

##### 自HuCAL存庫之抗體的產生

為了產生抗MST1R之治療性抗體，以MorphoSys HuCAL GOLD噬菌體顯示存庫進行選擇。HuCAL GOLD<sup>®</sup>為基於HuCAL<sup>®</sup>構想的Fab存庫(Knappik等人，分子生物學期刊，296, 57-86, 2000; Krebs等人，分子生物學期刊，254, 67-84, 2001; Rothe等人，分子生物學期刊，376(4): 1182-200, 2008)，其中全部六種CDR皆已多樣化，及其採用細胞顯示(CysDisplay)技術用於將Fab片段鏈接至噬菌體表面(WO 01/05950)。

##### A. 噬菌粒拯救、噬菌體擴增與純化

HuCAL GOLD<sup>®</sup>噬菌粒存庫係於含34微克/毫升氯黴素

(chloramphenicol)及1%葡萄糖之2x YT培養基(2x YT-CG)擴增。於0.5 OD<sub>600nm</sub>之助手噬菌體感染(VCSM13)(未振搖於37°C 30分鐘；以250 rpm振搖於37°C 30分鐘)後，細胞經離心沈澱(4120克；5分鐘；4°C)，再懸浮於2x YT/34微克/毫升氯黴素/50微克/毫升康黴素(kanamycin)/0.25 mM IPTG及於22°C生長隔夜。噬菌體係自上清液藉PEG沈澱，再懸浮於PBS/20%甘油及儲存於-80°C。兩於淘洗回合間之噬菌體擴增係如下進行：對數中期噬菌體TG1細胞以經洗提出的噬菌體感染及接種於補充以1%葡萄糖及34微克/毫升氯黴素之LB瓊脂(LB-CG)上。於30°C隔夜培養後，刮下菌落，及用以接種2xYT-CG直至達0.5 OD<sub>600nm</sub>，及如前文說明添加VCSM13助手噬菌體用於感染。

#### B. 以HuCAL GOLD<sup>®</sup>淘洗(panning)

用於選擇，HuCAL GOLD抗體-噬菌體平分入包含VH主基因之不同組合的六個匯集物(匯集物1：VH1/3/5 $\kappa$ 、匯集物2：VH1/3/5 $\lambda$ 、匯集物3：VH4/6 $\kappa$ 、匯集物4：VH4/6 $\lambda$ 、匯集物5：VH1-6 $\kappa$ 、匯集物6：VH1-6 $\lambda$ )。此等匯集物於MST1R表現載體轉染的HEK 293自由型TM細胞上，個別接受三回合全細胞淘洗，接著為pH洗提，及於MST1R陰性HEK 293自由型TM細胞上之後吸附步驟用以耗盡不相關的抗體-噬菌體。最後，剩餘抗體-噬菌體用以感染大腸桿菌TG1細胞，然後接種於瓊脂板上及於30°C培養隔夜。次日自平板上刮下細菌菌落，噬菌體如前文說明拯救與擴增。第二及

第三選擇回合係如第一回合般進行。除了標準淘洗之外，應用 LCDR3-RapMAT<sup>®</sup>技術來潛在識別有較高親和力的純株。RapMAT<sup>®</sup>代表用以快速選擇高度親和力抗體之內建親和力熟成法。本技術係基於 HuCAL GOLD Fab 存庫之調變設計。用於 RapMAT 方法，以  $\lambda$  存庫及  $\kappa$  存庫之分開匯集物進行兩回合標準淘洗。所選出的第二回合 Fab 匯集物係透過 LCDR3 與 LCDR3 存庫卡匣交換而多樣化。結果所得 Fab 存庫係於苛刻條件下接受另二回合淘洗。

#### C. 可溶性 Fab 片段之次選殖與表現

擇定的 HuCAL GOLD<sup>®</sup> 噬菌體之 Fab 編碼插子係次選殖入表現載體 pMORPH<sup>®</sup>x9\_Fab\_FS (Rauchenberger 等人, J. Biol. Chem. 278(40):38194-205, 2003) 來協助可溶性 Fab 之快速表現。用於此項目的，所選定之純株的 Fab 編碼插子 (ompA-VLCL 及 phoA-Fd) 使用 XbaI 及 EcoRI 自質體 DNA 切下，及選殖入經 XbaI/EcoRI 切下之載體 pMORPH<sup>®</sup>x9\_FS。於本載體內表現之 Fabs 攜帶兩個 C 端標籤 (FLAG 及 Strep-tag II) 用以檢測與純化。

#### D. HuCAL GOLD<sup>®</sup> Fab 抗體於大腸桿菌之表現與純化

藉 pMORPH<sup>®</sup>x9\_Fab\_FS 編碼之 Fab 片段於大腸桿菌 TG-1 細胞之表現係於振搖器燒瓶培養中，使用補充以 34 微克/毫升氯黴素之 750 毫升 2x YT 培養基進行。培養物於 30°C 振搖直至 OD<sub>600nm</sub> 達 0.5。經由於 30°C 添加 0.75 mM IPTG 歷時 20 小時誘導表現。藉離心收穫細菌及使用 30 毫升至 35 毫升 BBS

製備質體周圍選分。Fabs係使用史塔汀(Step-Tactin)西法羅斯(sepharose)管柱，透過鏈標籤(Strep-tag®)II純化。樣本純度係使用校準標準品，於變性還原態藉SDS-PAGE及於天然態藉尺寸排除層析術(SEC)一起分析。蛋白質濃度係藉紫外光分光光譜術測定(Krebs等人，免疫方法期刊254，67-84，2001)。

## 實施例 2

### HuCAL<sup>®</sup> IgG1之選殖、表現與純化

爲了表現全長IgG，重鏈(VH)及輕鏈(VL)之可變功能部位片段係自Fab表現載體次選殖入pMORPH®2\_hIg載體。限制酶MfeI及BlnI用於VH片段之次選殖。限制酶EcoRV及BsiWI或HpaI係分別用於VL $\kappa$ 或VL $\lambda$ 片段之次選殖。於消化後，VH片段及VL片段係自製備性瓊脂凝膠單離及接合入個別IgG表現載體(VH片段接合入pMORPH®2\_h\_IgG1f；V $\kappa$ 片段接合入pMORPH®2\_h\_Ig $\kappa$ ；V $\lambda$ 片段接合入pMORPH®2\_h\_Ig $\lambda$ 2)。結果所得之IgG表現質體係藉限剪分析與定序加以特徵化。全長人IgG之暫時性表現係於HKB11細胞進行，該細胞經以IgG重鏈及輕鏈表現載體轉染。IgG係透過蛋白質A西法羅斯管柱，藉親和層析術純化自細胞培養上清液。額外下游處理包括藉凝膠過濾之緩衝液交換及已純化之IgG的無菌過濾。品質管制顯示藉還原性SDS-PAGE之純度大於90%，及藉分析性尺寸排除層析術測得大於90%單元體IgG。

### 實施例 3

#### HuCAL<sup>®</sup> Fab純株及 HuCAL<sup>®</sup> IgG1之 ELISA篩檢

384孔麥西索 (MaxiSorp<sup>™</sup>)微力價孔板之各孔塗覆以於 PBS中稀釋的 0.5微克/毫升重組 MST1R-Fc融合蛋白質。孔板於 4°C 培養隔夜。次日各孔以 PBST(0.05%吐溫 (Tween)20於 PBS)洗三次，然後於微力價孔板振搖器上於室溫以 MPBST(5%乳粉於 PBST)封阻歷時 30分鐘。各孔以 PBST洗三次，隨後添加一次抗體，亦即預先經封阻之 HuCAL<sup>®</sup> Fab純株之 BEL萃取物或已純化之 HuCAL<sup>®</sup> 抗體及對照抗體。孔板於微力價孔板振搖器上於室溫培養二小時及然後以 PBST洗三次。用於 HuCAL<sup>®</sup> 抗體之檢測，添加山羊抗人 IgG鹼性磷酸酶 (戴諾瓦 (Dianova)於 0.5%乳粉於 PBST稀釋 1:5,000)，及孔板於微力價孔板振搖器上於室溫培養一小時。然後以 TBST(0.05%吐溫 20於 PBS)洗五次。添加阿妥佛斯 (Attophos)(阿妥佛斯酶基質組，羅氏公司 (Roche))(於 TBS稀釋 1:10)，於堤肯 (TECAN)微力價孔板讀取器測量螢光(發光：535奈米，激光：430奈米)。

### 實施例 4

#### 藉 FACS之交叉反應性分析

MST1R同源基因座表現細胞之 FACS分析：組構成含 N端旗標標籤 (pFLAG-myc-CMV-19, 西格瑪)的人 MST1R(cDNA核苷酸序列顯示為基因存庫存取號碼：NM\_002447.2)、獼猴 MST1R及小鼠 MST1R(cDNA核苷酸序列顯示為基因存庫

存取號碼：NM\_009074.1)表現載體。編碼獼猴MST1R之cDNA係使用獼猴胃cDNA作為樣板，以分別具有核苷酸序列SEQ ID NO: 34及35的正向引子及反向引子藉PCR擴增。經由PCR產物之定序分析，獼猴MST1R ORF核苷酸序列經識別如SEQ ID NO: 36所示。對應胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 37。然後信號勝肽區除外，人、獼猴及小鼠MST1R ORF cDNA使用分別具有核苷酸序列SEQ ID NO: 38及39(人)、40及41(獼猴)及42及43(小鼠)帶有適當選殖位置的個別正向引子及反向引子擴增，及然後選殖入pFLAG-myc-CMV-19。已擴增之人MST1R片段編碼對應於基因存庫存取號碼：NM\_002438.2(SEQ ID NO: 45)之胺基酸。小鼠MST1R片段編碼對應於基因存庫存取號碼：NM\_0033100.1(SEQ ID NO: 47)之胺基酸，但有下列位置之胺基酸差異：688(Leu改Pro)、713(Ile改Val)、714(Ala改Gly)及719(Ala改Val)。此等表現載體轉染人HEK293T細胞。用於FACS分析，細胞與2微克/毫升一次抗體培養，接著如前文說明與經FITC標記的二次抗體培養。第10圖中，抗旗標抗體證實各種(人、獼猴及小鼠MST1R)蛋白質的表現。MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926顯示結合至人及猴MST1R。另一方面，除了人及猴MST1R外，MOR07919也顯示結合至小鼠MST1R。

此等抗體之核苷酸序列係藉DNA定序器測定。MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926

之可變重鏈之核苷酸序列經判定如第3A圖及SEQ ID NO: 18所示。MOR07919之可變重鏈之核苷酸序列顯示於第3B圖及SEQ ID NO: 20。MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926之可變重鏈之胺基酸序列經判定如第3C圖及SEQ ID NO: 198所示。MOR07919之可變重鏈之胺基酸序列顯示於第3D圖及SEQ ID NO: 21。

MOR07692之可變輕鏈之核苷酸序列係顯示於第4A圖及SEQ ID NO: 22。MOR07692之可變輕鏈之胺基酸序列係顯示於第4G圖及SEQ ID NO: 23。MOR07919之可變輕鏈之核苷酸序列係顯示於第4B圖及SEQ ID NO: 24。MOR07919之可變輕鏈之胺基酸序列係顯示於第4H圖及SEQ ID NO: 25。MOR07923之可變輕鏈之核苷酸序列係顯示於第4C圖及SEQ ID NO: 26。MOR07923之可變輕鏈之胺基酸序列係顯示於第4I圖及SEQ ID NO: 27。MOR07924之可變輕鏈之核苷酸序列係顯示於第4D圖及SEQ ID NO: 28。MOR07924之可變輕鏈之胺基酸序列係顯示於第4J圖及SEQ ID NO: 29。MOR07925之可變輕鏈之核苷酸序列係顯示於第4E圖及SEQ ID NO: 30。MOR07925之可變輕鏈之胺基酸序列係顯示於第4K圖及SEQ ID NO: 31。MOR07926之可變輕鏈之核苷酸序列係顯示於第4F圖及SEQ ID NO: 32。MOR07926之可變輕鏈之胺基酸序列係顯示於第4L圖及SEQ ID NO: 33。

MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926之可變重鏈CDR3(H-CDR3)之胺基酸序列係顯示

於 SEQ ID NO: 1。MOR07919之可變重鏈 CDR3(H-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 4。

MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925 及 MOR07926之可變重鏈 CDR2(H-CDR2)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 2。MOR07919之可變重鏈 CDR2(H-CDR2)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 5。

MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925 及 MOR07926之可變重鏈 CDR1(H-CDR1)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 3。MOR07919之可變重鏈 CDR1(H-CDR1)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 6。

MOR07692之可變輕鏈 CDR3(L-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 7。MOR07919之可變輕鏈 CDR3(L-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 8。MOR07923之可變輕鏈 CDR3(L-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 9。MOR07924之可變輕鏈 CDR3(L-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 10。MOR07925之可變輕鏈 CDR3(L-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 11。MOR07926之可變輕鏈 CDR3(L-CDR3)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 12。

MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925 及 MOR07926之可變輕鏈 CDR2(L-CDR2)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 14。MOR07919之可變輕鏈 CDR2(L-CDR2)之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 16。

MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925 及



MOR07926之可變輕鏈CDR1(L-CDR1)之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 13。MOR07919之可變輕鏈CDR1(L-CDR1)之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 15。

MOR07692之重鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 50。MOR07692之重鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 51。MOR07692之輕鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 54。MOR07692之輕鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 55。

MOR07923之重鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 50。MOR07923之重鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 51。MOR07923之輕鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 56。MOR07923之輕鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 57。

MOR07924之重鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 50。MOR07924之重鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 51。MOR07924之輕鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 58。MOR07924之輕鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 59。

MOR07925之重鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 50。MOR07925之重鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 51。MOR07925之輕鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO: 60。MOR07925之輕鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 61。

MOR07926之重鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
50。MOR07926之重鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
51。MOR07926之輕鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
62。MOR07926之輕鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
63。

MOR07919之重鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
48。MOR07919之重鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
49。MOR07919之輕鏈之核苷酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
52。MOR07919之輕鏈之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO:  
53。

#### 實施例 5

藉 ELISA 分析結合活性

96孔麥西索微力價孔板之各孔塗覆以於PBS中稀釋的1  
微克/毫升重組MST1R-Fc融合蛋白質(含人MST1R之25至571  
胺基酸序列, R&D)。孔板於4°C培養隔夜。次日各孔以  
PBS-FCS緩衝液(5%FCS於PBS)洗一次, 然後於室溫以  
PBS-FCS緩衝液封阻歷時1小時。於移除PBS-FCS緩衝液後,  
添加4微克/毫升一次抗體至經MST1R-Fc塗覆之各孔及於室  
溫培養一小時。於以PBS-FCS緩衝液洗一次後, 添加二次抗  
體及允許其於室溫培養一小時。於以PBS-FCS緩衝液洗三次  
後, 添加HRP之酶基質(0.4毫克/毫升鄰伸苯胺二鹽酸鹽及  
0.006%過氧化氫於酶基質緩衝液(50mM檸檬酸三鈉無水  
物、100mM磷酸氫二鈉, pH4.5))。顯現黃色後, 又添加1 M

鹽酸來中止反應。於英維遜(EnVision)微力價孔板讀取器測量於490奈米之吸光比。第11圖中，所得抗體(MOR07692、MOR07919、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926)皆顯示結合至人MST1R之25至571部分。各種抗體皆可應用於未經還原且未變性MST1R之免疫沈澱，但不適用於西方墨點法來檢測已還原且已變性的MST1R(資料未顯示)。指示此等抗體可辨識於SEQ ID NO: 17之胺基酸殘基內部之天然構形。

## 實施例 6

### 生物檢定分析

#### A. Elk1蟲螢光素酶通報子(reporter)基因檢定分析

透過Elk1蟲螢光素酶通報子基因檢定分析來測試抗體能。檢定分析原理係基於以數個載體共同轉染293 $\alpha$ 細胞。MST1R整合入細胞膜，當以MSP過度表現或刺激時，變成活化(磷酸化)而轉導信號至ERK(胞外信號調節激酶)。為了測試抗體功能，Elk1蟲螢光素酶通報子基因檢定分析建立如下：首先，組構pFR-Luc2CP載體。為了構成pFR-Luc2CP，pFR-Luc載體(史崔特吉公司(Stratagene))以HindIII消化，以T4 DNA聚合酶處理用以鈍化，及以BamHI消化來獲得含5 x GAL4結合元體及TATA框的約140 bp片段。pGL4.12[luc2CP](普美葛公司(Promega))以EcoICRI/BglIII消化，去磷酸化，及與前述片段接合來產生pFR-luc2CP。然後，293 $\alpha$ 細胞使用脂質體2000(英維金)轉染程序以

pcDNA-DEST40 MST1R、 pcDNA-DEST40、 pFA2-Elk1(史崔特吉)、 pFR-Luc2CP及 pGL4.74[hRluc/TK](普美葛)共同轉染，及播種至白96孔細胞培養孔板上。轉染後翌日，細胞與抗體前培養一小時及然後配位體(人MSP)添加至小孔。經六小時培養後，準備細胞溶解產物，及使用雙重蟲螢光素酶通報子檢定分析系統(普美葛)測量螢火蟲螢光素酶活性(特殊信號)及海腎蟲螢光素酶活性(標準化信號)。算出螢火蟲/海腎比值來標準化各孔之資料。表2顯示於100奈克/毫升MSP配位體存在下之 $IC_{50}$ 值。MOR07692、MOR07919、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926顯示於4奈克/毫升至10奈克/毫升之範圍之低 $IC_{50}$ 值。如第12圖所示，MST1R本身過度表現誘導MST1R之配位體非相依性活化。MOR07925MOR07919及MOR07692也遏止此型MST1R之活化。

表2：Elk1蟲螢光素酶通報子檢定分析之 $IC_{50}$ 值

純株 ID	通報子檢定分析 $IC_{50}$ (奈克/毫升)
MOR07692	4.4
MOR07919	87.6
MOR07923	9
MOR07924	15.7
MOR07925	5.9
MOR07926	11.4

#### B. ELISA用於MST1R磷酸化的檢測

於以配位體及/或抗體處理後，MST1R之磷酸化狀態的改變係藉ELISA系統測定。於6厘米直徑培養皿上作PC3細胞( $1 \times 10^6$ )隔夜培養後，細胞以PBS洗滌，及與0.1% BSA-RPMI培養基培養。經隔夜培養後，細胞於37°C以1微克/毫升MOR07692處理一小時，及然後以200奈克/毫升重株MSP(R&D系統)刺激0分鐘至15分鐘。然後製備細胞溶解產物，根據供應商指示，藉人磷-MSP R/Ron ELISA系統(R&D系統)測量MST1R之磷酸化形式。MOR07692顯示經由添加MSP配位體所促成之MST1R磷酸化的完全抑制，如第13圖所示。

#### C. 已活化之ERK之西方墨點分析

於以配位體及/或抗體處理後，ERK之磷酸化狀態的改變係藉西方墨點法測定。於12孔孔板上作PC3細胞( $2 \times 10^5$ )隔夜培養後，細胞以PBS洗滌，及與0.1% BSA-RPMI培養基培養。經隔夜培養後，細胞於37°C以帶有或未帶有1微克/毫升山羊親和純化抗人IgG-Fc抗體(卡普公司(Cappel))的1微克/毫升MOR07692處理一小時。培養後，添加100奈克/毫升重株MSP(R&D系統)及再培養30分鐘。然後細胞以含完全迷你(羅氏)及磷酸化酶抑制劑(納卡萊測試公司(Nakaraitesque))之RIPA緩衝液溶解。溶解產物藉離心清除細胞殘骸，使用BCA蛋白質檢定分析(皮爾斯(PIERCE))測定蛋白質濃度。溶解產物再懸浮於含 $\beta$ 巰乙醇之緩衝液及於99°C變性五分鐘。於5%至20%凝膠上，藉SDS-PAGE分析蛋白質(10

微克/線道)。蛋白質打點至PVDF膜(拜雷公司(BioRad))上。膜於室溫以步凱斯(Blockace)(雪印公司(Yukijirushi))封阻一小時及於4℃與抗ERK多株抗體或磷-ERK抗體培養隔夜。於洗滌後，膜與二次抗兔辣根過氧化酶軛合抗體(阿默山公司(Amersham))培養。免疫反應帶於X光底片上使用ECL+酶基質(GE健康照護公司(GE Healthcare))變成目測可見。第14圖顯示回應於配位體MSP之ERK磷酸化。於有及無抗人IgG-Fc交聯抗體存在下，藉添加MOR07692而幾乎完全抑制反應的增加。

#### D. 細胞增生檢定分析

懸浮於含2%經木炭/葡聚糖處理之FCS(海克隆(Hyclone))之RPMI培養基的T-47D細胞(5000細胞/孔)播種至96孔孔板上。細胞與1微克/毫升抗體於37℃培養一小時及然後以100奈克/毫升重組MSP刺激。經五日培養後，根據供應商指示，藉細胞力價-葛羅(CellTiter-Glo)發光細胞存活率檢定分析套件組(普美葛)測量細胞ATP。如第15圖所示，MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926明確可遏止經MSP促進的T-47D細胞增生。MOR07919比其它抗體具有較微弱的抑制活性。

#### E. 遷移檢定分析

懸浮於含10% FCS之RPMI培養基內的BxPC-3細胞( $5 \times 10^4$ 細胞/孔)播種於96孔歐利斯(Oris)細胞遷移檢定分析孔板(普堤帕技術公司(Platypus Technologies, LLC.))上。培

養隔夜後，自試驗孔內移出中止劑，以2%經木炭/葡聚糖處理之FCS(海克隆(Hyclone))更換培養基。細胞與10微克/毫升抗體於37°C培養一小時及然後以300奈克/毫升重組MSP刺激。經24小時培養後，已遷移的細胞使用亮野顯微術(尼康公司(Nikon))觀察及然後藉Image J軟體分析其影像來計算不含細胞的面積。如第1圖所示，MOR07919、MOR07692及MOR07925明確可遏止經MSP促進的BxPC-3細胞增生。MOR07692及MOR07925比較MOR07919具有較強的抑制活性。

#### F. 內化檢定分析

爲了評估抗體之內化能力，使用Hum-ZAP二次軛合物(由先進靶定系統公司(ADVANCED TARGETING SYSTEMS)提供的經親和純化之山羊抗人IgG-皂素)作爲二次抗體來造成蛋白質合成的抑制，及最終，於內化入細胞後細胞死亡。懸浮於含10%FCS之RPMI培養基的PC3細胞(2000細胞/孔)播種至96孔平坦透明底白色培養孔板上。次日，細胞與抗體於4°C前培養一小時。於移除含抗體的培養基後，添加0.5微克/毫升Hum-ZAP二次軛合物至各孔。孔板於4°C培養一小時及然後於37°C培養三小時。根據供應商指示，藉細胞力價-葛羅發光細胞存活率檢定分析套件組(普美葛)測量細胞ATP。如第17圖所示，藉由以MOR07692、MOR07919、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926處理，PC3細胞之存活率大減，提示此等抗體內化的可能。

此處引用之全部專利案、專利申請案、已公告的PCT申請案及文件、書籍、參考文獻、參考手冊及文摘的內容全文皆係以引用方式併入此處，俾更完整描述本發明相關之業界現況。

由於可未悖離本發明之精髓及範圍對前述主旨做出多項變化，意圖於前文說明所含之或界定於隨附之申請專利範圍之全部主旨皆係解譯為說明性而示例說明本發明。鑑於前文教示，多項本發明之修改及變化皆屬可能。

#### 【圖式簡單說明】

第1圖提供多種新穎抗體可變重鏈區之胺基酸序列及其闡釋CDR區及框架(FR)區。VH3序列(SEQ ID NO: 80)係與MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925、MOR07926可變重鏈區序列(SEQ ID NO: 19)排成一列，及VH5序列(SEQ ID NO: 81)係與MOR07919可變重鏈區序列(SEQ ID NO: 21)排成一列。

第2圖：第2A圖及第2B圖提供多種新穎抗體可變輕鏈區之胺基酸序列及其闡釋CDR區及框架(FR)區。VL $\kappa$ 3序列(VL $\kappa$ 3; SEQ ID NO: 82)係與MOR07692(SEQ ID NO: 23)、MOR07923(SEQ ID NO: 27)、MOR07924(SEQ ID NO: 29)、MOR07925(SEQ ID NO: 31)、MOR07926(SEQ ID NO: 33)可變輕鏈區序列排成一列，及VL $\lambda$ 3序列(VL $\lambda$ 3; SEQ ID NO: 83)係與MOR07919可變輕鏈區序列(SEQ ID NO: 25)。

第3圖：第3A圖(MOR07692、MOR07923、MOR07924、



MOR07925、MOR07926；SEQ ID NO：18)及第3B圖(MOR07919；SEQ ID NO：20)提供多種新穎抗體可變重鏈區之核酸序列。第3C圖(MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925、MOR07926；SEQ ID NO：18)及第3D圖(MOR07919；SEQ ID NO：20)提供多種新穎抗體可變重鏈區之胺基酸序列。CDR區H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3係以粗體及下方劃線自N端至C端標示。

第4圖：第4A圖(MOR07692；SEQ ID NO：22)、第4B圖(MOR07919；SEQ ID NO：24)、第4C圖(MOR07923；SEQ ID NO：26)、第4D圖(MOR07924；SEQ ID NO：28)、第4E圖(MOR07925；SEQ ID NO：30)及第4F圖(MOR07926；SEQ ID NO：32)提供多種新穎抗體可變輕鏈區之核酸序列。第4G圖(MOR07692；SEQ ID NO：23)、第4H圖(MOR07919；SEQ ID NO：25)、第4I圖(MOR07923；SEQ ID NO：27)、第4J圖(MOR07924；SEQ ID NO：29)、第4K圖(MOR07925；SEQ ID NO：31)及第4L圖(MOR07926；SEQ ID NO：33)提供多種新穎抗體可變輕鏈區之核酸序列。CDR區L-CDR1、L-CDR2及L-CDR3係以粗體及下方劃線自N端至C端標示。

第5圖提供多種基於同位人組合抗體存庫(HuCAL®)抗體主基因序列之可變重區之胺基酸序列。CDR區H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3係以下方劃線自N端至C端標示。上列為MOR07919(SEQ ID NO：21)，而下列為MOR07692/7923/7924/7925/7926(SEQ ID NO：19)。

第 6 圖 提供 多種 基於 同位 HuCAL 抗體 主基因 序列 之可變 輕區 之 胺基酸 序列。 CDR 區 L-CDR1、L-CDR2 及 L-CDR3 係 以下 方劃線 自 N 端 至 C 端 標示。 兩組 列集合 自頂 至底 分別 為 如下： MOR07919 (SEQ ID NO: 25)； MOR07692 (SEQ ID NO: 23)； MOR07923 (SEQ ID NO: 27)； MOR07924 (SEQ ID NO: 29)； MOR07925 (SEQ ID NO: 31)； 及 MOR07926 (SEQ ID NO: 33)。

第 7 圖： 第 7A 圖 及 第 7B 圖 提供 自 pMORPH®2\_h\_IgG1f 表現 的 多種 新穎 抗體 重鏈 之 核酸 序列 及 胺基酸 序列 (第 7A 圖： MOR07919； 第 7B 圖： 分別 為 MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925 及 MOR07926)。 CDR 區 係 以 粗體 及 下方 劃線 標示。 VH 先導子 及 重鏈 恆定 區 之 胺基酸 序列 分別 係 以 斜體 或 斜體 加 粗體 標示。 限制 酶切 位 及 定序 引子 之 引導 位置 係 標示 於 該 序列 之 上方 或 下方。 第 7A 圖 之 核酸 序列 係 以 SEQ ID NO: 64 表示， 而 胺基酸 序列 為 SEQ ID NO: 65。 第 7B 圖 之 核酸 序列 係 以 SEQ ID NO: 66 表示， 而 胺基酸 序列 為 SEQ ID NO: 67。

第 8 圖 提供 自 pMORPH®2\_h\_λ 2 表現 的 多種 新穎 抗體 λ 輕鏈 (MOR07919) 之 核酸 序列 (SEQ ID NO: 68) 及 胺基酸 序列 (SEQ ID NO: 69)。 CDR 區 係 以 粗體 及 下方 劃線 標示。 VL 先導子 及 λ 輕鏈 恆定 區 之 胺基酸 序列 分別 係 以 斜體 或 斜體 加 粗體 標示。 限制 酶切 位 及 定序 引子 之 引導 位置 係 標示 於 該 序列 之 上方 或 下方。

第9圖：第9A圖至第9E圖提供自 pMORPH®2\_h\_Ig\_κ 表現的多種新穎抗體 κ 輕鏈之核酸序列及胺基酸序列。CDR 區係以粗體及下方劃線標示。VL先導子及 κ 輕鏈恆定區之胺基酸序列分別係以斜體或斜體加粗體標示。限制酶切位及定序引子之引導位置係標示於該序列之上方或下方。第9A圖之核酸序列係以 SEQ ID NO: 70 表示，而胺基酸序列為 SEQ ID NO: 71(MOR07692)。第9B圖之核酸序列係以 SEQ ID NO: 72 表示，而胺基酸序列為 SEQ ID NO: 73(MOR07923)。第9C圖之核酸序列係以 SEQ ID NO: 74 表示，而胺基酸序列為 SEQ ID NO: 75(MOR07924)。第9D圖之核酸序列係以 SEQ ID NO: 76 表示，而胺基酸序列為 SEQ ID NO: 77(MOR07925)。第9E圖之核酸序列係以 SEQ ID NO: 78 表示，而胺基酸序列為 SEQ ID NO: 79(MOR07926)。

第10圖提供經單離的抗體 (MorphoSys IgG1-2 微克/毫升) 對 MST1R 同源基因座之交叉反應性之 FACS 分析。

第11圖顯示 MOR07692、MOR07919、MOR07923、MOR07924、MOR07925 及 MOR07926 對人 MST1R 之 25-571 部分之結合活性且與 PBS 對照組比較。使用 n=3 之 t 試驗分析，p 值係為如下：MOR07692：4.56E-07；MOR07919：1.43E-05；MOR07923：2.10E-05；MOR07924：1.42E-06；MOR07925：9.74E-07 及 MOR07926：1.53E-06。

第12圖顯示於無配位體之存在下，抑制性 Elk1 轉染通報子活性。使用 t 試驗分析，及 5 微克/毫升之抗體濃度，p

值係為如下：MOR07692：5.39E-06；MOR07919：3.19E-04；  
及MOR07925：3.78E-05。

第13圖顯示於450奈米之吸光比於多個時間點(分鐘)且以570奈米作為參考，藉MOR07692對200奈克/毫升MSP誘導磷酸化之抑制作用，且與hIgG對照組作比較。於5分鐘時間點，p值為5.43E-05，而於15分鐘時間點，p值為4.76E-06。

第14圖為西方墨點，顯示於有或無1微克/毫升交聯抗體存在下，藉1微克/毫升MOR07692對100奈克/毫升MSP誘導ERK的磷酸化之抑制作用，且與無抗體及hIgG對照組作比較。

第15圖顯示於有或無100奈克/毫升MSP存在下，已特化之抗體或未使用抗體對照組對MSP誘導細胞增生之抑制活性(%)。對多種抗體，p值為如下：MOR07692：0.0001；MOR07919：0.2037；MOR07923：0.0106；MOR07924：0.0203；MOR07925：0.0042及MOR07926：0.0044。

第16圖顯示藉所示抗MST1R抗體對MSP誘導之遷移之抑制作用。

第17圖顯示所示抗MST1R抗體誘導內化作用的可能。

#### 【主要元件符號說明】

無。

## SEQUENCE LISTING

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY · LIMITED

<120> 抗-MST1R抗體及其用途

<130> DSPCT-FP1004

<150> US 61/151,411

<151> 2009-02-10

<160> 83

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr  
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

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

Gly

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Ser Tyr Ser Met Ser  
1 5

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His  
1 5 10

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 6  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 6

Asn Tyr Trp Ile Ser  
1 5

<210> 7  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 7

Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 8  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 8

Gln Ser Tyr Asp Ala Thr Glu Phe Thr Tyr Val  
1 5 10

<210> 9  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 9

Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro Phe Thr  
1 5

<210> 10  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 10

Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro Phe Thr  
1 5

<210> 11  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 11

Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro His Thr  
1 5

<210> 12  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 12



Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro Phe Thr  
1 5

<210> 13  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly  
1 5 10

<210> 14  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 14

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 15  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 15

Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val His  
1 5 10

<210> 16  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 16

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 17  
<211> 547  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 17

Glu Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe  
1 5 10 15

Asp Val Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln  
20 25 30

Ala Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val  
35 40 45

Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val  
50 55 60

Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys  
65 70 75 80

Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr  
85 90 95

Lys Val Leu Val Leu Asp Pro Ala Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly  
100 105 110

Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly  
115 120 125

Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His  
130 135 140

Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr  
145 150 155 160

Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala  
165 170 175

Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala Gly Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val  
180 185 190

Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe  
195 200 205

Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu  
210 215 220

Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val  
225 230 235 240

Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu  
245 250 255

Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu  
260 265 270

Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro  
275 280 285

Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val Leu Gln Val Ala His Ser Ala Pro  
290 295 300

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

Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val  
325 330 335

Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr  
340 345 350

Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro  
355 360 365

Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro  
370 375 380



Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His  
385 390 395 400

Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn  
405 410 415

Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu  
420 425 430

Asp Asn Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu  
435 440 445

Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn  
450 455 460

Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg  
465 470 475 480

Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val  
485 490 495

Pro Ile Arg Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys  
500 505 510

Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys  
515 520 525

Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro  
530 535 540

Pro Lys Leu  
545

<210> 18  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> 智人

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(351)

<400> 18  
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct tat 96  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr  
20 25 30

tct atg tct tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144  
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

agc tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg gat agc gtg 192  
Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr



35	40	45	
ggc ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct ccg agc ttt Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe			192
50	55	60	
cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			240
65	70	75	80
ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			288
85	90	95	
gcg cgt ttt tct tat cgt cat tat ctt gat atg gat gat cat tgg ggc Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly			336
100	105	110	
caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			363
115	120		

<210> 21  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 21

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

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

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

Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 22  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> .(1)..(330)

<400> 22  
 gat atc gtc ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

48

1                    5                    10                    15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat                    96  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
                   20                    25                    30

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta                    144  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                   35                    40                    45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc                    192  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
                   50                    55                    60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa                    240  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
                   65                    70                    75                    80

cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat tat aat atg cct                    288  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro  
                   85                    90                    95

tat acc ttt gcg cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg                    330  
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
                   100                    105                    110

<210> 23  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 23

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro  
                   85                    90                    95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
                   100                    105                    110

<210> 24  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)

<400> 24

gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca cca ggt cag                    48  
 Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln



1	5	10	15	
acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat tct ctt ggt tct aag tat gtt				96
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val	20	25	30	
cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt gtg att tat				144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	35	40	45	
cgt gat aat aag cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt agc gga tcc				192
Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	50	55	60	
aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act cag gcg gaa				240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu	65	70	75	80
gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat gct act gag ttt act				288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr Glu Phe Thr	85	90	95	
tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag				330
Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln	100	105	110	

<210> 25  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 25

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

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

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

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu  
 65 70 75 80

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

Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 100 105 110

<210> 26  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)

<400> 26  
 gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 48

1                    5                    10                    15  
 gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat            96  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
                   20                    25                    30  
 tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta            144  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                   35                    40                    45  
 att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc            192  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
                   50                    55                    60  
 ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa            240  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
                   65                    70                    75                    80  
 cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat ctt att gtt cct            288  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro  
                   85                    90                    95  
 ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg            330  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
                   100                    105                    110

<210> 27  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 27

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro  
 85                    90                    95

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

<210> 28  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)

<400> 28  
 gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc            48  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

i	5	10	15	
gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat				96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	20	25	30	
tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta				144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	35	40	45	
att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc				192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	50	55	60	
ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa				240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	65	70	75	80
cct gaa gac ttt ggc acc tat tat tgc cag cag tat aat att aat cct				288
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro	85	90	95	
ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg				330
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	100	105	110	

<210> 29  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 29

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

<210> 30  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)

<400> 30	
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc	48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	

1                    5                    10                    15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      96  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
                   20                    25                    30

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      144  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                   35                    40                    45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      192  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
                   50                    55                    60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      240  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
                   65                    70                    75                    80

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat ttt aat cct cct      288  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro  
                   85                    90                    95

cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg      330  
 His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
                   100                    105                    110

<210> 31  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 31

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro  
                   85                    90                    95

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
                   100                    105                    110

<210> 32  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)

<400> 32      48  
 gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly







<211> 25  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> PCR反向引子

<400> 35  
 actctgtgga gtagggacc taatg 25

<210> 36  
 <211> 4200  
 <212> DNA  
 <213> 長尾獼猴

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(4200)

<400> 36  
 atg gag ctc ctc cct ccg ctg cct cag tcc ttc tta ctg ctg ctg ctg 48  
 Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

tig cct gcc aag ccc gcg gcg gcc aag gaa tgg cag tgc ccg cgc acc 96  
 Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Ala Lys Glu Trp Gln Cys Pro Arg Thr  
 20 25 30

ccc tac gcg gcc tct cga gac ttt aac gtg aag tac atg gtg ccc agc 144  
 Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asn Val Lys Tyr Met Val Pro Ser  
 35 40 45

ttc tcc gcc gga ggc ctg gtg cag acc atg gtg acc tac cag ggc gac 192  
 Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Thr Met Val Thr Tyr Gln Gly Asp  
 50 55 60

aaa aat gag agt gct gtg ttt gta gcc ata cgc aat cgc ctg cac gtg 240  
 Lys Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val  
 65 70 75 80

ctt ggg cct gac ctg aag tct gtc cag agc ctg gcc acg ggc cct gct 288  
 Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala  
 85 90 95

ggg gac cct ggc tgc cag acg tgt gca gcc tgt ggc cca ggc ccc cac 336  
 Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His  
 100 105 110

ggc cct tcc ggt gac aca gac aca aag glg ctg gtg ctg gag ccc gcg 384  
 Gly Pro Ser Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Glu Pro Ala  
 115 120 125

ctg cct gcc ctg gtc agt tgt ggc tcc agc ctg cag ggc cgc tgc ttc 432  
 Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe  
 130 135 140

ctg cat gac cta gat ccc caa ggg aca gcc gtg cat ctg gca gcg cca 480  
 Leu His Asp Leu Asp Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro  
 145 150 155 160

gcc tgc ctc ttc tca gcc cac cat aac cgg ccc gat gac tgc ccc gac 528  
 Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp  
 165 170 175

tgt glg gcc agc cca ttg ggc acc cgt gtg act gtg gtt gag caa ggc 576  
 Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly  
 180 185 190

cag gcc tcc tat ttc tac gtg gca tcc tca ctg gac gca gcc gtg gct 624  
 Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala  
 195 200 205

gcc agc ttc agc cca cgc tca gtg tct aic agg cgt ctc aag gcc gac 672

Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp 210 215 220	
gcc tcg gga ttt gca ccg ggc ttt gtg gca ttg tca gtg ctg ccc aag Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys 225 230 235 240	720
cat ctt gtc tcc tac agt att gaa tat gtg cac agc ttc cat acg gga His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly 245 250 255	768
gcc ttc gtc tac ttc ctg act gta cag ccg gcc agc gtg act gat gct Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Ala 260 265 270	816
cct ggt gcc ctg cac aca cgc ctg gca cga ctt agc gcc act gag cca Pro Gly Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro 275 280 285	864
gag ttg ggt gac tat cgg gag ctg gtc ctc gac tgc aga ttt gct cca Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro 290 295 300	912
aaa cgc agg cgc cgg ggg gcc cca gag ggc gga cag ccc tac cct gtg Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val 305 310 315 320	960
ctg cgg gtg gcc cac tct gct cca gtg ggt gct caa ctt gcc act gag Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu 325 330 335	1008
ctg agc att gct gag ggc cag gaa gtg cta ttt ggg gtc ttt gtg gct Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Ala 340 345 350	1056
ggc aag gat agt ggc cct ggc gtg ggc ccc aac tct gtc gtc tgt gcc Gly Lys Asp Ser Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala 355 360 365	1104
ttc ccc att gac ctg ctg gac aca tta att gat gaa ggt gtg gag cgc Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg 370 375 380	1152
tgt tgt gaa tcc cca gtc cat cca ggc ctc cgg cga ggc ctc gac ttc Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe 385 390 395 400	1200
ttc cag tca ccc agt ttt tgc ccc aac ccg cct ggc ctg gag gcc ccc Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Pro 405 410 415	1248
agc ccc aac acc agc tgc cgc cac ttc cct ttg ctg gtc agt agc agc Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser 420 425 430	1296
ttc tca cgt gtg gac cta ttc aat ggg ctg ttg gga aca gta gag gtc Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Thr Val Glu Val 435 440 445	1344
act gca ctg tat gtg aca cgc ctt gac aac gtc aca gtg gca cac atg Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met 450 455 460	1392
ggc aca gcg gat ggg cgt atc ctg cag gtg gag ctg gcc agg tca ctc Gly Thr Ala Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Ala Arg Ser Leu 465 470 475 480	1440
aac tac ttg ctg tat gtg tcc aac ttc tca ctg ggt gac agt ggg cag Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln 485 490 495	1488
ccc gtg cag cgg gat gtc agt cgc ctt ggg gac cac cta ttc ttc gcc Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Phe Phe Ala 500 505 510	1536

tct ggg gac cag gtt ttc cag gta cct atc caa ggc cct ggc tgc cgc Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg 515 520 525	1584
cac ttc ctc acc tgt ggg cgt tgc cta agg gca cag cgt ttc atg ggc His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe Met Gly 530 535 540	1632
tgt ggc tgg tgt ggg aac atg tgt ggc cgg cag aag gag tgt cct ggc Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Arg Gln Lys Glu Cys Pro Gly 545 550 555 560	1680
tcc tgg caa cag gac cac tgt ccg cct aag ctt act gag ttc cac ccc Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro 565 570 575	1728
cac agt gga cct tta agg ggc agt aca agg ctg acc ctg tgt ggc tcc His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser 580 585 590	1776
aac ttc tac ctg cac cct tct ggt ctg gtg cct gag gga acc cat cag Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln 595 600 605	1824
atc acg gtg ggc caa agt ccc tgc cgg cca ctg ccc aag gac agc tca Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser 610 615 620	1872
aaa ctc aga cca gtg ccc cgg aaa gac ttt gta gag gag ttt gag tgt Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys 625 630 635 640	1920
gaa ctg gag ccc ttg ggc acc caa gca gtg ggg cct acc aac gtc agc Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser 645 650 655	1968
ctc acc gtg act aac atg cca ccg ggc aag cac ttc cgg gta gac ggc Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly 660 665 670	2016
acc tcc atg ctg aga ggc ttc ttt ttc atg gag cca gtg ctg ata gca Thr Ser Met Leu Arg Gly Phe Phe Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala 675 680 685	2064
gtg caa ccc ctc ttt ggc cca cgg gca gga ggc acc tgt ctc act ctt Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu 690 695 700	2112
gaa ggc cag agt ctg tct gta ggc acc agc cgg gct gtg ctg gtc aat Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn 705 710 715 720	2160
ggg act gag tgt ctg cta gca cgg gtc agt gag ggg cag ctt tta tgt Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys 725 730 735	2208
gcc aca ccc cct ggg gcc atg gtg gcc agt gtc ccc ctt agc ctg cag Ala Thr Pro Pro Gly Ala Met Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln 740 745 750	2256
gtg ggg ggt gcc cag gta cct ggt tcc tgg acc ttc cac tac aga gaa Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr Arg Glu 755 760 765	2304
gac cct gtc gtg cta agc atc agc ccc aac tgt ggc tac agc aac tcc Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ser Asn Ser 770 775 780	2352
cac atc acc atc tgt ggc cag cat cta act tca gca tgg cac tta gtg His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val 785 790 795 800	2400
ctg tca ttc cat gac ggg ctt agg gca gtg gag agc agg tgt gag agg Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg 805 810 815	2448



cag ctt cca gag cag cag ttg tgc cgc ctg cct gaa tat gtg gtc caa 2496  
 Gln Leu Pro Gln Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Gln  
 820 825 830

gac ccc cag gga tgg gtg gca gga aat ctg agt gcc tgg ggg gat gga 2544  
 Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Trp Gly Asp Gly  
 835 840 845

gct gct ggc ttt aca ctg cct ggc ttt cgc ttc cta acc cca ccc cat 2592  
 Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Thr Pro Pro His  
 850 855 860

cca ccc agt gcc aac cta att cca ctg aag cct gag gag cat gcc att 2640  
 Pro Pro Ser Ala Asn Leu Ile Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile  
 865 870 875 880

aag ttt gag tat att ggg ctg ggt gct gtg act gac tgc gtg ggt gtc 2688  
 Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Thr Asp Cys Val Gly Val  
 885 890 895

aac gtg acc gtg ggt ggt gag agc tgc cag cac gag ttc cgg ggg gac 2736  
 Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp  
 900 905 910

atg gtt gtc tgc ccc ctg ccc cca tcc ctg cag ctt ggc aag gat ggt 2784  
 Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly  
 915 920 925

gcc cca ctg cag gtc tgc gtg gat ggt gaa tgt cac atc ctg ggt aga 2832  
 Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg  
 930 935 940

gtg gtg tgg cca ggg cca gat ggg gtc cca cag agc acg ctc ctt ggt 2880  
 Val Val Trp Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly  
 945 950 955 960

atc ctg ctg cct ttg ctg ctg ctt gtg gcc gca ttg gcc act gca ctg 2928  
 Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu  
 965 970 975

gtc ttc agc tac tgg tgg cag agg aag cag cta gtt ctt cct ccc aac 2976  
 Val Phe Ser Tyr Trp Trp Gln Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn  
 980 985 990

ctg gat gac ctg gca tcc ctg gac cag act act gga gcc aca ccc ctg 3024  
 Leu Asp Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Thr Gly Ala Thr Pro Leu  
 995 1000 1005

cct att ctc tac tgg ggc tct gac tac aga agt ggc ctt gca cgc 3069  
 Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Arg  
 1010 1015 1020

cct gcc act gat ggt cta gat tcc act tgt gtc cat gga gca tcc 3114  
 Pro Ala Thr Asp Gly Leu Asp Ser Thr Cys Val His Gly Ala Ser  
 1025 1030 1035

ttc tcc aat agt gaa gat gaa tcc tgt gtt cca ctg ctg cgg aaa 3159  
 Phe Ser Asn Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys  
 1040 1045 1050

gag tcc atc cag cta agg gac ctg gac tct gcg ctg ttg gct gag 3204  
 Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu  
 1055 1060 1065

gtc aag gat gtg ctg att ccc cat gag cgg gtg gtc gcc cac agt 3249  
 Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Ala His Ser  
 1070 1075 1080

gac cga gtc att ggc aaa ggc cac ttt gga gtt gtc tac cat gga 3294  
 Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly  
 1085 1090 1095

gaa tac ata gac cag gcc cag aat cga atc caa tgt gcc atc aag 3339  
 Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile Lys

1100	1105	1110	
tca cta agt cgc atc aca gag atg cag cag gtg gag gcc ttc ctt Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe Leu 1115 1120 1125			3384
cga gag ggg ctg ctc atg cgt ggc ctg aac cac ccg aat gtg ctg Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val Leu 1130 1135 1140			3429
gct ctc att ggt atc atg ttg cca ccc gag ggc ctg ccc cat gtg Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His Val 1145 1150 1155			3474
ctg ctg ccc tat atg tgc cac ggt gac ctg ctc cag ttc atc cgc Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile Arg 1160 1165 1170			3519
tca cct cag cgg aac ccc acc gtg aag gac ctc atc agc ttt ggc Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe Gly 1175 1180 1185			3564
ctg cag gta gcc cat ggc atg gag tac ctc gca gag cag aag ttt Leu Gln Val Ala His Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe 1190 1195 1200			3609
gtg cac agg gac ctg gct gcg cga aac tgc atg ctg gac gag tca Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser 1205 1210 1215			3654
ttc act gtc aaa gtg gct gac ttt ggt ttg gcc cgt gac atc ctg Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Leu 1220 1225 1230			3699
gac aag gaa tac tat agt gtt caa cag cat cgc cac gct cgc cta Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val Gln Gln His Arg His Ala Arg Leu 1235 1240 1245			3744
cct gtg aag tgg atg gcg ctg gag agc ctg cag acc tat aga ttt Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe 1250 1255 1260			3789
acc acc aag tct gat gtg tgg tca ttt ggt gtg ctg ctg igg gaa Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu 1265 1270 1275			3834
ctg ttg aca cgg ggt gcc cca cca tac ccc cac atc gac cct ttt Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe 1280 1285 1290			3879
gac ctc acc cac ttc ctg gcc cag ggt cgg cgc ctg ccc cag cct Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro 1295 1300 1305			3924
gag tat tgc ccc aat tct ctg tac caa gtg atg cag caa tgc tgg Glu Tyr Cys Pro Asn Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp 1310 1315 1320			3969
gag gcg gac cca gca gca cga ccc acc ttc gga gta cta gtg ggg Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg Pro Thr Phe Gly Val Leu Val Gly 1325 1330 1335			4014
gaa gtg gag cag ata gtg tct gca ctg ctt ggg gac cat tat gtg Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val 1340 1345 1350			4059
cag ctg cca gca acc tac atg aac ctg ggc ccc agc acc tca cat Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His 1355 1360 1365			4104
gag atg aat gtg cat cca gaa cag cag cag tcc tca ccc atg cca Glu Met Asn Val His Pro Glu Gln Gln Gln Ser Ser Pro Met Pro 1370 1375 1380			4149
ggg agt gca cac cga ccc cgg cca ctc tca gag cct cct cgg ccc 1385 1390 1395			4194

Gly Ser Ala His Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro  
 1385 1390 1395

act tga  
 Thr

4200

<210> 37  
 <211> 1399  
 <212> PRT  
 <213> 長尾獼猴

<400> 37

Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Ala Lys Glu Trp Gln Cys Pro Arg Thr  
 20 25 30

Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asn Val Lys Tyr Met Val Pro Ser  
 35 40 45

Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Thr Met Val Thr Tyr Gln Gly Asp  
 50 55 60

Lys Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val  
 65 70 75 80

Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala  
 85 90 95

Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His  
 100 105 110

Gly Pro Ser Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Glu Pro Ala  
 115 120 125

Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe  
 130 135 140

Leu His Asp Leu Asp Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro  
 145 150 155 160

Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp  
 165 170 175

Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly  
 180 185 190

Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala  
 195 200 205

Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp  
 210 215 220

Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys  
 225 230 235 240

His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly  
 245 250 255

Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Ala  
 260 265 270

Pro Gly Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro  
 275 280 285

Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro  
 290 295 300

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val  
 305 310 315 320

Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu  
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Ala  
 340 345 350

Gly Lys Asp Ser Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala  
 355 360 365

Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg  
 370 375 380

Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe  
 385 390 395 400

Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Pro  
 405 410 415

Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser  
 420 425 430

Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Thr Val Glu Val  
 435 440 445

Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met  
 450 455 460

Gly Thr Ala Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Ala Arg Ser Leu  
 465 470 475 480

Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln  
 485 490 495

Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Phe Phe Ala  
 500 505 510

Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg  
 515 520 525

His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe Met Gly  
 530 535 540



Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Arg Gln Lys Glu Cys Pro Gly  
545 550 555 560

Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro  
565 570 575

His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser  
580 585 590

Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln  
595 600 605

Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser  
610 615 620

Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys  
625 630 635 640

Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser  
645 650 655

Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly  
660 665 670

Thr Ser Met Leu Arg Gly Phe Phe Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala  
675 680 685

Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu  
690 695 700

Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn  
705 710 715 720

Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys  
725 730 735

Ala Thr Pro Pro Gly Ala Met Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln  
740 745 750

Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr Arg Glu  
755 760 765

Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ser Asn Ser  
770 775 780

His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val  
785 790 795 800

Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg  
805 810 815

Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Gln  
820 825 830

Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Trp Gly Asp Gly  
835 840 845

Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Thr Pro Pro His  
850 855 860

Pro Pro Ser Ala Asn Leu Ile Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile  
865 870 875 880

Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Thr Asp Cys Val Gly Val  
885 890 895

Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp  
900 905 910

Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly  
915 920 925

Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg  
930 935 940

Val Val Trp Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly  
945 950 955 960

Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu  
965 970 975

Val Phe Ser Tyr Trp Trp Gln Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn  
980 985 990

Leu Asp Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Thr Gly Ala Thr Pro Leu  
995 1000 1005

Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Arg  
1010 1015 1020

Pro Ala Thr Asp Gly Leu Asp Ser Thr Cys Val His Gly Ala Ser  
1025 1030 1035

Phe Ser Asn Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys  
1040 1045 1050

Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu  
1055 1060 1065

Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Ala His Ser  
1070 1075 1080

Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly  
1085 1090 1095

Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile Lys  
1100 1105 1110

Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe Leu  
1115 1120 1125

Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val Leu

1130                      1135                      1140  
 Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His Val  
 1145                      1150                      1155  
 Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile Arg  
 1160                      1165                      1170  
 Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe Gly  
 1175                      1180                      1185  
 Leu Gln Val Ala His Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe  
 1190                      1195  
 Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser  
 1205                      1210                      1215  
 Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Leu  
 1220                      1225                      1230  
 Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val Gln Gln His Arg His Ala Arg Leu  
 1235                      1240                      1245  
 Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe  
 1250                      1255                      1260  
 Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu  
 1265                      1270  
 Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe  
 1280                      1285                      1290  
 Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro  
 1295                      1300                      1305  
 Glu Tyr Cys Pro Asn Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp  
 1310                      1315                      1320  
 Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg Pro Thr Phe Gly Val Leu Val Gly  
 1325                      1330                      1335  
 Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val  
 1340                      1345                      1350  
 Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His  
 1355                      1360                      1365  
 Glu Met Asn Val His Pro Glu Gln Gln Gln Ser Ser Pro Met Pro  
 1370                      1375                      1380  
 Gly Ser Ala His Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro  
 1385                      1390                      1395

Thr

<210> 38  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列  
  
 <220>  
 <223> 人MST1R之PCR正向引子  
  
 <400> 38  
 gaggactggc agtggcccgc cac 23  
  
 <210> 39  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列  
  
 <220>  
 <223> 人MST1R之PCR反向引子  
  
 <400> 39  
 tcaagtgggc cgaggaggct ctg 23  
  
 <210> 40  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列  
  
 <220>  
 <223> 食蟹猴之PCR正向引子  
  
 <400> 40  
 aaggaatggc agtggcccgc cacc 24  
  
 <210> 41  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列  
  
 <220>  
 <223> 小鼠之PCR正向引子  
  
 <400> 41  
 tcaagtgggc cgaggaggct ctgag 25  
  
 <210> 42  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列  
  
 <220>  
 <223> 小鼠之PCR正向引子  
  
 <400> 42  
 tccaccaacc tgaactggca gtg 23  
  
 <210> 43  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列  
  
 <220>  
 <223> 小鼠之PCR反向引子  
  
 <400> 43  
 tcaagtgggc aggggtggct ctg 23  
  
 <210> 44  
 <211> 4785  
 <212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (265)..(4467)

<400> 44

```

agtgtacagc ggcggctggg gcggcaggtg aggcggctgg ggcgttgctg tcgtgcgtcc      60
gcaggcgctca ggtgctcaga cccgagggcc gggaagggat ttgggtttca caggaacctg      120
gggcgggggt ccgctatctt ggggctgtcg ggaccgctgc ttaaatttgg cccagtcagg      180
acctcgagtc gggccccag ccaggccac gccagggtcc aggcccaggc cggtagggat      240
cctctagggt cccagctcgc ctcg atg gag ctc ctc ccg ccg ctg cct cag      291
                Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln
                1                    5

tcc ttc ctg ttg ctg ctg ctg ttg cct gcc aag ccc gcg gcg ggc gag      339
Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Gly Glu
10                15                20                25

gac tgg cag tgc ccg cgc acc ccc tac gcg gcc tct cgc gac ttt gac      387
Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asp
30                35                40

gtg aag tac gtg gtg ccc agc ttc tcc gcc gga ggc ctg gta cag gcc      435
Val Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala
45                50                55

atg gtg acc tac gag ggc gac aga aat gag agt gct gtg ttt gta gcc      483
Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala
60                65                70

ata cgc aat cgc ctg cat gtg ctt ggg cct gac ctg aag tct gtc cag      531
Ile Arg Asn Arg Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln
75                80                85

agc ctg gcc acg ggc cct gct gga gac cct ggc tgc cag acg tgt gca      579
Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala
90                95                100                105

gcc tgt ggc cca gga ccc cac ggc cct ccc ggt gac aca gac aca aag      627
Ala Cys Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr Lys
110                115                120

gtg ctg gtg ctg gat ccc gcg ctg cct gcg ctg gtc agt tgt ggc tcc      675
Val Leu Val Leu Asp Pro Ala Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser
125                130                135

agc ctg cag ggc cgc tgc ttc ctg cat gac cta gag ccc caa ggc aca      723
Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly Thr
140                145                150

gcc gtg cat ctg gca gcg cca gcc tgc ctc ttc tca gcc cac cat aac      771
Ala Val His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn
155                160                165

cgg ccc gat gac tgc ccc gac tgt gtg gcc agc cca ttg ggc acc cgt      819
Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg
170                175                180                185

gta act gtg gtt gag caa ggc cag gcc tcc tat ttc tac gtg gca tcc      867
Val Thr Val Val Glu Gln Gly Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser
190                195                200

tca ctg gac gca gcc gtg gct gcc agc ttc agc cca cgc tca gtg tct      915
Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser
205                210                215

atc agg cgt ctc aag gct gac gcc tcg gga ttc gca ccg ggc ttt gtg      963
Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val
220                225                230

```

gcg ttg tca gtg ctg ccc aag cat ctt gtc tcc tac agt att gaa tac 1011  
 Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr  
 235 240 245

gtg cac agc ttc cac acg gga gcc ttc gta tac ttc ctg act gta cag 1059  
 Val His Ser Phe His Thr Gly Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln  
 250 255 260 265

ccg gcc agc gtg aca gat gat cct agt gcc ctg cac aca cgc ctg gca 1107  
 Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala  
 270 275 280

cgg ctt agc gcc act gag cca gag ttg ggt gac tat cgg gag ctg gtc 1155  
 Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val  
 285 290 295

ctc gac tgc aga ttt gct cca aaa cgc agg cgc cgg ggg gcc cca gaa 1203  
 Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu  
 300 305 310

ggc gga cag ccc tac cct gtg ctg cgg gtg gcc cac tcc gct cca gtg 1251  
 Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val  
 315 320 325

ggt gcc caa ctt gcc act gag ctg agc atc gcc gag ggc cag gaa gta 1299  
 Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val  
 330 335 340 345

cta ttt ggg gtc ttt gtg act ggc aag gat ggt ggt cct ggc gtg ggc 1347  
 Leu Phe Gly Val Phe Val Thr Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val Gly  
 350 355 360

ccc aac tct gtc gtc tgt gcc ttc ccc att gac ctg ctg gac aca cta 1395  
 Pro Asn Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu  
 365 370 375

att gat gag ggt gtg gag cgc tgt tgt gaa tcc cca gtc cat cca ggc 1443  
 Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly  
 380 385 390

ctc cgg cga ggc ctc gac ttc ttc cag tgc ccc agt ttt tgc ccc aac 1491  
 Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn  
 395 400 405

ccg cct ggc ctg gaa gcc ctc agc ccc aac acc agc tgc cgc cac ttc 1539  
 Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe  
 410 415 420 425

cct ctg ctg gtc agt agc agc ttc tca cgt gtg gac cta ttc aat ggg 1587  
 Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly  
 430 435 440

ctg ttg gga cca gta cag gtc act gca ttg tat gtg aca cgc ctt gac 1635  
 Leu Leu Gly Pro Val Gln Val Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp  
 445 450 455

aac gtc aca gtg gca cac atg ggc aca atg gat ggg cgt atc ctg cag 1683  
 Asn Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu Gln  
 460 465 470

gtg gag ctg gtc agg tca cta aac tac ttg ctg tat gtg tcc aac ttc 1731  
 Val Glu Leu Val Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe  
 475 480 485

tca ctg ggt gac agt ggg cag ccc gtg cag cgg gat gtc agt cgt ctt 1779  
 Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu  
 490 495 500 505

ggg gac cac cta ctc ttt gcc tct ggg gac cag gtt ttc cag gta cct 1827  
 Gly Asp His Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro  
 510 515 520

atc caa ggc cct ggc tgc cgc cac ttc ctg acc tgt ggg cgt tgc cta 1875  
 Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu

525	530	535	
agg gca tgg cat ttc atg ggc tgt ggc tgg tgt ggg aac atg tgc ggc Arg Ala Trp His Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly 540 545 550			1923
cag cag aag gag tgt cct ggc tcc tgg caa cag gac cac tgc cca cct Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro 555 560 565			1971
aag ctt act gag ttc cac ccc cac agt gga cct cta agg ggc agt aca Lys Leu Thr Glu Phe His Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr 570 575 580 585			2019
agg ctg acc ctg tgt ggc tcc aac ttc tac ctt cac cct tct ggt ctg Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu 590 595 600			2067
gtg cct gag gga acc cat cag gtc act gtg ggc caa agt ccc tgc cgg Val Pro Glu Gly Thr His Gln Val Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg 605 610 615			2115
cca ctg ccc aag gac agc tca aaa ctc aga cca gtg ccc cgg aaa gac Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp 620 625 630			2163
ttt gta gag gag ttt gag tgt gaa ctg gag ccc ttg ggc acc cag gca Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala 635 640 645			2211
gtg ggg cct acc aac gtc agc ctc acc gtg act aac atg cca ccg ggc Val Gly Pro Thr Asn Val Ser Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly 650 655 660 665			2259
aag cac ttc cgg gta gac ggc acc tcc gtg ctg aga ggc ttc tct ttc Lys His Phe Arg Val Asp Gly Thr Ser Val Leu Arg Gly Phe Ser Phe 670 675 680			2307
atg gag cca gtg ctg ata gca gtg caa ccc ctc ttt ggc cca cgg gca Met Glu Pro Val Leu Ile Ala Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala 685 690 695			2355
gga ggc acc tgt ctc act ctt gaa ggc cag agt ctg tct gta ggc acc Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr 700 705 710			2403
agc cgg gct gtg ctg gtc aat ggg act gag tgt ctg cta gca cgg gtc Ser Arg Ala Val Leu Val Asn Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val 715 720 725			2451
agt gag ggg cag ctt tta tgt gcc aca ccc cct ggg gcc acg gtg gcc Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys Ala Thr Pro Pro Gly Ala Thr Val Ala 730 735 740 745			2499
agt gtc ccc ctt agc ctg cag gtg ggg ggt gcc cag gta cct ggt tcc Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser 750 755 760			2547
tgg acc ttc cag tac aga gaa gac cct gtc gtg cta agc atc agc ccc Trp Thr Phe Gln Tyr Arg Glu Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro 765 770 775			2595
aac tgt ggc tac atc aac tcc cac atc acc atc tgt ggc cag cat cta Asn Cys Gly Tyr Ile Asn Ser His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu 780 785 790			2643
act tca gca tgg cac tta gtg ctg tca ttc cat gac ggg ctt agg gca Thr Ser Ala Trp His Leu Val Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala 795 800 805			2691
gtg gaa agc agg tgt gag agg cag ctt cca gag cag cag ctg tgc cgc Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg 810 815 820 825			2739
ctt cct gaa tat gtg gtc cga gac ccc cag gga tgg gtg gca ggg aat			2787

Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn	
830 835 840	
ctg agt gcc cga ggg gat gga gct gct ggc ttt aca ctg cct ggc ttt	2835
Leu Ser Ala Arg Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe	
845 850 855	
cgc ttc cta ecc cca ccc cat cca ccc agt gcc aac cta gtt cca ctg	2883
Arg Phe Leu Pro Pro Pro His Pro Pro Ser Ala Asn Leu Val Pro Leu	
860 865 870	
aag cct gag gag cat gcc att aag ttt gag tat att ggg ctg ggc gct	2931
Lys Pro Glu Glu His Ala Ile Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala	
875 880 885	
gtg gct gac tgt gtg ggt atc aac gtg acc gtg ggt ggt gag agc tgc	2979
Val Ala Asp Cys Val Gly Ile Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys	
890 895 900 905	
cag cac gag ttc cgg ggg gac atg gtt gtc tgc ccc ctg ccc cca tcc	3027
Gln His Glu Phe Arg Gly Asp Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser	
910 915 920	
ctg cag ctt ggc cag gat ggt gcc cca ttg cag gtc tgc gta gat ggt	3075
Leu Gln Leu Gly Gln Asp Gly Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly	
925 930 935	
gaa tgt cat atc ctg ggt aga gtg gtg cgg cca ggg cca gat ggg gtc	3123
Glu Cys His Ile Leu Gly Arg Val Val Arg Pro Gly Pro Asp Gly Val	
940 945 950	
cca cag agc acg ctc ctt ggt atc ctg ctg cct ttg ctg ctg ctt gtg	3171
Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val	
955 960 965	
gct gca ctg gcg act gca ctg gtc ttc agc tac tgg tgg cgg agg aag	3219
Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu Val Phe Ser Tyr Trp Trp Arg Arg Lys	
970 975 980 985	
cag cta gtt ctt cct ccc aac ctg aat gac ctg gca tcc ctg gac cag	3267
Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn Leu Asn Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln	
990 995 1000	
act gct gga gcc aca ccc ctg cct att ctg tac tcg ggc tct gac	3312
Thr Ala Gly Ala Thr Pro Leu Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp	
1005 1010 1015	
tac aga agt ggc ctt gca ctc cct gcc att gat ggt ctg gat tcc	3357
Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Leu Pro Ala Ile Asp Gly Leu Asp Ser	
1020 1025 1030	
acc act tgt gtc cat gga gca tcc ttc tcc gat agt gaa gat gaa	3402
Thr Thr Cys Val His Gly Ala Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asp Glu	
1035 1040 1045	
tcc tgt gtg cca ctg ctg cgg aaa gag tcc atc cag cta agg gac	3447
Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp	
1050 1055 1060	
ctg gac tct gcg ctc ttg gct gag gtc aag gat gtg ctg att ccc	3492
Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro	
1065 1070 1075	
cat gag cgg gtg gtc acc cac agt gac cga gtc att ggc aaa ggc	3537
His Glu Arg Val Val Thr His Ser Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly	
1080 1085 1090	
cac ttt gga gtt gtc tac cac gga gaa tac ata gac cag gcc cag	3582
His Phe Gly Val Val Tyr His Gly Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln	
1095 1100 1105	
aat cga atc caa tgt gcc atc aag tca cta agt cgc atc aca gag	3627
Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile Lys Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu	
1110 1115 1120	



atg cag cag gtg gag gcc ttc ctg cga gag ggg ctg ctc atg cgt Met Gln Gln Val Glu Ala Phe Leu Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg 1125 1130 1135	3672
ggc ctg aac cac ccg aat gtg ctg gct ctc att ggt atc atg ttg Gly Leu Asn His Pro Asn Val Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu 1140 1145 1150	3717
cca cct gag ggc ctg ccc cat gtg ctg ctg ccc tat atg tgc cac Pro Pro Glu Gly Leu Pro His Val Leu Leu Pro Tyr Met Cys His 1155 1160 1165	3762
ggt gac ctg ctc cag ttc atc cgc tca cct cag cgg aac ccc acc Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile Arg Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr 1170 1175 1180	3807
gtg aag gac ctc atc agc ttt ggc ctg cag gta gcc cgc ggc atg Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe Gly Leu Gln Val Ala Arg Gly Met 1185 1190 1195	3852
gag tac ctg gca gag cag aag ttt gtg cac agg gac ctg gct gcg Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala 1200 1205 1210	3897
cgg aac tgc atg ctg gac gag tca ttc aca gtc aag gtg gct gac Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser Phe Thr Val Lys Val Ala Asp 1215 1220 1225	3942
ttt ggt ttg gcc cgc gac atc ctg gac agg gag tac tat agt gtt Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Leu Asp Arg Glu Tyr Tyr Ser Val 1230 1235 1240	3987
caa cag cat cgc cac gct cgc cta cct gtg aag tgg atg gcg ctg Gln Gln His Arg His Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu 1245 1250 1255	4032
gag agc ctg cag acc tat aga ttt acc acc aag tct gat gtg tgg Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp 1260 1265 1270	4077
tca ttt ggt gtg ctg ctg tgg gaa ctg ctg aca cgg ggt gcc cca Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro 1275 1280 1285	4122
cca tac cgc cac att gac cct ttt gac ctt acc cac ttc ctg gcc Pro Tyr Arg His Ile Asp Pro Phe Asp Leu Thr His Phe Leu Ala 1290 1295 1300	4167
cag ggt cgg cgc ctg ccc cag cct gag tat tgc cct gat tct ctg Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu 1305 1310 1315	4212
tac caa gtg atg cag caa tgc tgg gag gca gac cca gca gtg cga Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp Glu Ala Asp Pro Ala Val Arg 1320 1325 1330	4257
ccc acc ttc aga gta cta gtg ggg gag gtg gag cag ata gtg tct Pro Thr Phe Arg Val Leu Val Gly Glu Val Glu Gln Ile Val Ser 1335 1340 1345	4302
gca ctg ctt ggg gac cat tat gtg cag ctg cca gca acc tac atg Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met 1350 1355 1360	4347
aac ttg ggc ccc agc acc tcg cat gag atg aat gtg cgt cca gaa Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His Glu Met Asn Val Arg Pro Glu 1365 1370 1375	4392
cag ccg cag ttc tca ccc atg cca ggg aat gta cgc cgg ccc cgg Gln Pro Gln Phe Ser Pro Met Pro Gly Asn Val Arg Arg Pro Arg 1380 1385 1390	4437
cca ctc tca gag cct cct cgg ccc act tga cttagttctt ggctggacc Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro Thr 1395 1400	4487

tgcttagctg ccttgagcta accccaagct gcctctgggc catgccaggc cagagggcag 4547  
 tggccctcca ccttgttctt gccctttaac tttcagaggc aataggtaaa tggggcccat 4607  
 taggtccctc actccacaga gtgagccagt gagggcagtc ctgcaacatg tatttatgga 4667  
 gtgcctgctg tggacctgtt cttctgggca cagtggactc agcagtgacc acaccaacac 4727  
 tgacccttga accaataaag gaacaaatga ctattaaagc acaaaaaaaaa aaaaaaaaa 4785

<210> 45  
 <211> 1400  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 45

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

Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys  
 225 230 235 240

His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly  
 245 250 255

Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp  
 260 265 270

Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro  
 275 280 285

Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro  
 290 295 300

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val  
 305 310 315 320

Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu  
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr  
 340 345 350

Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala  
 355 360 365

Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg  
 370 375 380

Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe  
 385 390 395 400

Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu  
 405 410 415

Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser  
 420 425 430

Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val  
 435 440 445

Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met  
 450 455 460

Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu  
 465 470 475 480

Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln  
 485 490 495

Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala  
 500 505 510

Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg  
 515 520 525

His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly  
530 535 540

Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly  
545 550 555 560

Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro  
565 570 575

His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser  
580 585 590

Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln  
595 600 605

Val Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser  
610 615 620

Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys  
625 630 635 640

Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser  
645 650 655

Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly  
660 665 670

Thr Ser Val Leu Arg Gly Phe Ser Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala  
675 680 685

Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu  
690 695 700

Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn  
705 710 715 720

Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys  
725 730 735

Ala Thr Pro Pro Gly Ala Thr Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln  
740 745 750

Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe Gln Tyr Arg Glu  
755 760 765

Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ile Asn Ser  
770 775 780

His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val  
785 790 795 800

Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg  
805 810 815

Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg  
820 825 830

Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Arg Gly Asp Gly  
835 840 845

Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Pro Pro Pro His  
850 855 860

Pro Pro Ser Ala Asn Leu Val Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile  
865 870 875 880

Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Ala Asp Cys Val Gly Ile  
885 890 895

Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp  
900 905 910

Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Gln Asp Gly  
915 920 925

Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg  
930 935 940

Val Val Arg Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly  
945 950 955 960

Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu  
965 970 975

Val Phe Ser Tyr Trp Trp Arg Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn  
980 985 990

Leu Asn Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Ala Gly Ala Thr Pro Leu  
995 1000 1005

Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Leu  
1010 1015 1020

Pro Ala Ile Asp Gly Leu Asp Ser Thr Thr Cys Val His Gly Ala  
1025 1030 1035

Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg  
1040 1045 1050

Lys Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala  
1055 1060 1065

Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Thr His  
1070 1075 1080

Ser Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His  
1085 1090 1095

Gly Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile  
1100 1105 1110

Lys Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe  
第 33 頁

1115                      1120                      1125  
 Leu Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val  
 1130                      1135                      1140  
 Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His  
 1145                      1150                      1155  
 Val Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile  
 1160                      1165                      1170  
 Arg Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe  
 1175                      1180                      1185  
 Gly Leu Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys  
 1190                      1195                      1200  
 Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu  
 1205                      1210                      1215  
 Ser Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile  
 1220                      1225                      1230  
 Leu Asp Arg Glu Tyr Tyr Ser Val Gln Gln His Arg His Ala Arg  
 1235                      1240                      1245  
 Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg  
 1250                      1255                      1260  
 Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp  
 1265                      1270                      1275  
 Glu Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Arg His Ile Asp Pro  
 1280                      1285                      1290  
 Phe Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln  
 1295                      1300                      1305  
 Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys  
 1310                      1315                      1320  
 Trp Glu Ala Asp Pro Ala Val Arg Pro Thr Phe Arg Val Leu Val  
 1325                      1330                      1335  
 Gly Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr  
 1340                      1345                      1350  
 Val Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser  
 1355                      1360                      1365  
 His Glu Met Asn Val Arg Pro Glu Gln Pro Gln Phe Ser Pro Met  
 1370                      1375                      1380  
 Pro Gly Asn Val Arg Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg  
 1385                      1390                      1395

Pro Thr  
1400

<210> 46  
<211> 4720  
<212> DNA  
<213> 小鼠

<220>  
<221> CDS  
<222> (257)..(4393)

<400> 46  
gctgtagcag cggcagctag aagcagcagc tggggcccct ggtgaggtga tcgtgccatt 60  
gccgtgtccg tgggtccaca gccaggtgct cagaccacaa gccagagaga aaggttgggt 120  
ttgccaggga ccagggcagg ggggcagctg cccaggagct ttcagtaccg ctgcgtaaag 180  
ctggtctcag ctccggaccct gagtctggtt cgaatcaagtc ctggaccctc tgggattccc 240  
aaggggcccc agctca atg ggg ctg cct ctg ccg ctg ctt caa tcc tct ctt 292  
Met Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Gln Ser Ser Leu  
1 5 10  
ctg cta atg ctt ctt ttg cgg ctg tgg gcg gcg tcc acc aac ctg aac 340  
Leu Leu Met Leu Leu Leu Arg Leu Ser Ala Ala Ser Thr Asn Leu Asn  
15 20 25  
tgg cag tgc cca cga ata ccc tac gca gcc tcc cga gac ttc agt gtc 388  
Trp Gln Cys Pro Arg Ile Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Val  
30 35 40  
aag tac gtg gtc ccc agc ttc tcc gcg ggg ggc cgg gta cag gcc acc 436  
Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Arg Val Gln Ala Thr  
45 50 55 60  
gca gcc tac gag gac agt aca aat agt gcg gtg ttt gtg gcc aca cgc 484  
Ala Ala Tyr Glu Asp Ser Thr Asn Ser Ala Val Phe Val Ala Thr Arg  
65 70 75  
aat cac ctg cac gtg ctt ggg cct gac ctg cag ttc ata gag aac ctg 532  
Asn His Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Asn Leu  
80 85 90  
acc act ggc cct atc ggg aac cct ggc tgc cag act tgt gcg agc tgt 580  
Thr Thr Gly Pro Ile Gly Asn Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ser Cys  
95 100 105  
ggt cca ggc cct cat gga cca cca aag gac aca gac aca ctg gtg cta 628  
Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Lys Asp Thr Asp Thr Leu Val Leu  
110 115 120  
gtg atg gag cca ggt ttg cca gcc ctg gtc agc tgt ggc tca acc cta 676  
Val Met Glu Pro Gly Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Thr Leu  
125 130 135 140  
cag ggc cgc tgc ttc ctg cat gag ctg gag cct cgg ggg aaa gcc ctg 724  
Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Glu Leu Glu Pro Arg Gly Lys Ala Leu  
145 150 155  
cac tia gca gct cca gcc tgc cta ttc tca gca aac aat aac aag cct 772  
His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala Asn Asn Asn Lys Pro  
160 165 170  
gag gcc tgc acg gac tgt gtg gct agc ccc ctg ggc act cgt gtg act 820  
Glu Ala Cys Thr Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr  
175 180 185  
gtg gtg gag cag ggg cat gct tcc tac ttc tat gtg gca tct tgg cta 868  
Val Val Glu Gln Gly His Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu  
190 195 200

gac cca gag ttg gcc gct agc ttt agc ccc cgc tcg gtg tcc atc cgt 916  
 Asp Pro Glu Leu Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg  
 205 210 215 220

cgt cta aag tct gat act tct gga ttc caa cca ggt ttt ccg tcg ctg 964  
 Arg Leu Lys Ser Asp Thr Ser Gly Phe Gln Pro Gly Phe Pro Ser Leu  
 225 230 235

tcg gtg ctg ccc aaa tat ttg gcc tcc tac ctc atc aaa tat gtg tac 1012  
 Ser Val Leu Pro Lys Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ile Lys Tyr Val Tyr  
 240 245 250

agc ttc cac tcg ggg gat ttt gtc tac ttt ctg act gtc cag ccc atc 1060  
 Ser Phe His Ser Gly Asp Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ile  
 255 260 265

agt gtc aca agc cct ccc agt gcc ttg cat aca cgt ctg gtc cgg ctc 1108  
 Ser Val Thr Ser Pro Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Val Arg Leu  
 270 275 280

aat gct gta gag cca gag att ggt gac tac cgg gag ctg gtc ttg gac 1156  
 Asn Ala Val Glu Pro Glu Ile Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp  
 285 290 295 300

tgt cat ttt gca cct aaa cgc cgg cgc cgt gga gcc ccg gag ggc aca 1204  
 Cys His Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Thr  
 305 310 315

cag ccc tac cca gtg ctt cag gca gcc cac tct gct cca gtg gat gcc 1252  
 Gln Pro Tyr Pro Val Leu Gln Ala Ala His Ser Ala Pro Val Asp Ala  
 320 325 330

aaa ctg gct gtg gaa ctg agc att tca gag ggc cag gaa gtg ctt ttt 1300  
 Lys Leu Ala Val Glu Leu Ser Ile Ser Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe  
 335 340 345

ggg gtc ttt gtg acc gtc aag gat ggt ggc tct ggc atg ggt ccc aac 1348  
 Gly Val Phe Val Thr Val Lys Asp Gly Gly Ser Gly Met Gly Pro Asn  
 350 355 360

tct gtt gta tgt gcc ttc ccc att tac cac ctg aac atc ctg att gaa 1396  
 Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Tyr His Leu Asn Ile Leu Ile Glu  
 365 370 375 380

gag ggt gtc gaa tat tgc tgt cac tct tca aat tct tct tcc ctg ttg 1444  
 Glu Gly Val Glu Tyr Cys Cys His Ser Ser Asn Ser Ser Ser Leu Leu  
 385 390 395

tcg aga ggc ctt gac ttc ttc cag acg ccc agt ttt tgt cct aat ccg 1492  
 Ser Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Thr Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro  
 400 405 410

cct ggt gga gag gcc tcc ggc ccc agc tcc cgt tgc cac tac ttc cct 1540  
 Pro Gly Gly Glu Ala Ser Gly Pro Ser Ser Arg Cys His Tyr Phe Pro  
 415 420 425

ttg atg gtc cac gct agc ttc acc cgt gtg gac ctc ttc aat gga ctg 1588  
 Leu Met Val His Ala Ser Phe Thr Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu  
 430 435 440

tta gga tca gtg aag gtc acc gca ctg cat gtg aca cgt ctt ggc aat 1636  
 Leu Gly Ser Val Lys Val Thr Ala Leu His Val Thr Arg Leu Gly Asn  
 445 450 455 460

ggt aca gtg gcc cac atg ggc act gtg gat ggg cgt gtc cta cag gtg 1684  
 Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Val Asp Gly Arg Val Leu Gln Val  
 465 470 475

gag ata gcc agg tca ctc aac tac ctg ctg tat gtc tcc aac ttc tcc 1732  
 Glu Ile Ala Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser  
 480 485 490

ctg ggc agc agt gga cag cct gtt cat cgg gat gtc agc cgc ctc ggg 1780  
 Leu Gly Ser Ser Gly Gln Pro Val His Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly  
 495 500 505





aat gac cta ctc ttt gcc tct ggg gac cag gtc ttc aag gtg ccc atc Asn Asp Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Lys Val Pro Ile 510 515 520	1828
cag ggc cct ggc tgt cgt cat ttt ctc acc tgt tgg cgt tgc ctg aga Gln Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Trp Arg Cys Leu Arg 525 530 535 540	1876
gca cag cgc ttc atg gga tgt ggc tgg tgt ggg gac cgg tgt gac cgg Ala Gln Arg Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asp Arg Cys Asp Arg 545 550 555	1924
cag aag gag tgt cct ggc tcc tgg caa cag gac cac tgt ccg cct gag Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Glu 560 565 570	1972
atc agt gag ttc tat cct cac agc ggg cct cta agg ggc act acg agg Ile Ser Glu Phe Tyr Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Thr Thr Arg 575 580 585	2020
ctc acc ctt tgt ggc tcc aac ttc tac ctg cga cct gat gat gtc gta Leu Thr Leu Cys Gly Ser Asn Phe Tyr Leu Arg Pro Asp Asp Val Val 590 595 600	2068
cct gag gga aca cac cag atc acc gtg ggc caa agt ccc tgc cga ctg Pro Glu Gly Thr His Gln Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Leu 605 610 615 620	2116
ctg cct aag gac tct tca agc cct agg cca ggg tcc ctc aag gaa ttc Leu Pro Lys Asp Ser Ser Ser Pro Arg Pro Gly Ser Leu Lys Glu Phe 625 630 635	2164
ata cag gaa ctt gaa tgt gag ctg gag ccc ctg gtc acc cag gca gtg Ile Gln Glu Leu Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Val Thr Gln Ala Val 640 645 650	2212
ggg act aca aac atc agc ctt gtc atc acc aac atg cca gca ggc aag Gly Thr Thr Asn Ile Ser Leu Val Ile Thr Asn Met Pro Ala Gly Lys 655 660 665	2260
cac ttc cga gtg gaa ggc atc tct gta cag gaa ggc ttc tct ttc gtg His Phe Arg Val Glu Gly Ile Ser Val Gln Glu Gly Phe Ser Phe Val 670 675 680	2308
gag cca gtg ctg aca tca ata aaa cct gac ttt ggc cgg gct ggg Glu Pro Val Leu Thr Ser Ile Lys Pro Asp Phe Gly Pro Arg Ala Gly 685 690 695 700	2356
ggt act tat ctc acc ctc gaa ggc cag agc ctg tct att gcc acc agc Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Ile Ala Thr Ser 705 710 715	2404
cga gct gcg ctg gtc aat gga acc cag tgc cgg ctg gaa cag gtc aat Arg Ala Ala Leu Val Asn Gly Thr Gln Cys Arg Leu Glu Gln Val Asn 720 725 730	2452
gag gag cag atc tta tgt gtc acg cct cct gga gct ggc acg gcc agg Glu Glu Gln Ile Leu Cys Val Thr Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ala Arg 735 740 745	2500
gtc ccc ctt cat ctg cag ata ggg ggt gct gag gtg cct ggc tcc tgg Val Pro Leu His Leu Gln Ile Gly Gly Ala Glu Val Pro Gly Ser Trp 750 755 760	2548
acc ttt cac tac aag gaa gac cct att gtg ttg gac atc agt ccc aag Thr Phe His Tyr Lys Glu Asp Pro Ile Val Leu Asp Ile Ser Pro Lys 765 770 775 780	2596
tgt ggc tac agt ggc tcc cac atc atg atc cat ggc cag cat ctg act Cys Gly Tyr Ser Gly Ser His Ile Met Ile His Gly Gln His Leu Thr 785 790 795	2644
tca gca tgg cac ttc acg cta tca ttc cat gat gga caa agt aca gtg Ser Ala Trp His Phe Thr Leu Ser Phe His Asp Gly Gln Ser Thr Val 800 805 810	2692

800	805	810	
gag agc agg tgt gcg ggg cag ttt gtg gaa caa cag cag cgt cga tgt Glu Ser Arg Cys Ala Gly Gln Phe Val Glu Gln Gln Gln Arg Arg Cys			2740
815	820	825	
cgc ctg cct gaa tat gtg gtc cga aac cct cag ggg tgg gca aca ggg Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg Asn Pro Gln Gly Trp Ala Thr Gly			2788
830	835	840	
aat ctg agc gtc tgg ggt gat gga gca gct ggc ttc aca ctg cct ggt Asn Leu Ser Val Trp Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly			2836
845	850	855	
ttt cgc ttc ctg ccc cca ccc agt cca ctc aga gct ggc ctg gtt gag Phe Arg Phe Leu Pro Pro Pro Ser Pro Leu Arg Ala Gly Leu Val Glu			2884
865	870	875	
ttg aaa cct gaa gaa cat tca gtt aaa gtt gag tat gtc ggg ctg ggc Leu Lys Pro Glu Glu His Ser Val Lys Val Glu Tyr Val Gly Leu Gly			2932
880	885	890	
gct gtg gca gac tgt gtg act gtg aac atg acc gtg ggt ggt gag gtc Ala Val Ala Asp Cys Val Thr Val Asn Met Thr Val Gly Gly Glu Val			2980
895	900	905	
tgc caa cat gag ctc cgg ggg gat gtg gtg atc tgc ccc ctg ccc cct Cys Gln His Glu Leu Arg Gly Asp Val Val Ile Cys Pro Leu Pro Pro			3028
910	915	920	
tcc ctg caa ctt ggc aag gat ggt gtc cca ttg cag gtc tgt gta gac Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly Val Pro Leu Gln Val Cys Val Asp			3076
925	930	935	
ggt ggg tgt cac atc ctg agc caa gtg gtt cgc tca agc cca ggc agg Gly Gly Cys His Ile Leu Ser Gln Val Val Arg Ser Ser Pro Gly Arg			3124
945	950	955	
gcc tca cag agg ata ctc ctt att gct ctt ctg gtc ttg atc ctg ctt Ala Ser Gln Arg Ile Leu Leu Ile Ala Leu Leu Val Leu Ile Leu Leu			3172
960	965	970	
gtg gct gtg ctg gcc gtt gcc ctg atc ttt aac tcc cga aga cgg aaa Val Ala Val Leu Ala Val Ala Leu Ile Phe Asn Ser Arg Arg Arg Lys			3220
975	980	985	
aag cag cta ggt gct cac tcc ctc tcc cca aca aca ctc tct gac atc Lys Gln Leu Gly Ala His Ser Leu Ser Pro Thr Thr Leu Ser Asp Ile			3268
990	995	1000	
aac gat aca gct tcc ggg gct ccg aac cat gaa gaa tcg tca gag Asn Asp Thr Ala Ser Gly Ala Pro Asn His Glu Glu Ser Ser Glu			3313
1005	1010	1015	
agt agg gat ggg aca agt gtc cca ctg ctg cgg aca gag tct atc Ser Arg Asp Gly Thr Ser Val Pro Leu Leu Arg Thr Glu Ser Ile			3358
1020	1025	1030	
cgg ctc cag gat ctg gac agg atg ctc cta gct gag gtc aag gat Arg Leu Gln Asp Leu Asp Arg Met Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp			3403
1035	1040	1045	
gta ctg att ccc cat gaa caa gtg gtc atc cat act gac caa gtc Val Leu Ile Pro His Glu Gln Val Val Ile His Thr Asp Gln Val			3448
1050	1055	1060	
att ggc aaa ggc cac ttt ggt gtt gtc tac cac gga gaa tat aca Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly Glu Tyr Thr			3493
1065	1070	1075	
gac gga gca cag aat cag acc cac tgt gcc atc aag tct ctg agt Asp Gly Ala Gln Asn Gln Thr His Cys Ala Ile Lys Ser Leu Ser			3538
1080	1085	1090	
cgc att aca gag gtg cag gag gtg gag gct ttc ctg cgg gag ggg			3583



Arg 1095	Ile	Thr	Glu	Val	Gln 1100	Glu	Val	Glu	Ala	Phe 1105	Leu	Arg	Glu	Gly	
ctg 1110	ctc Leu	atg Met	cgt Arg	ggc Gly	cta Leu	cat His	cac His	cca Pro	aac Asn	atc Ile	ctg Leu	gct Ala	ctc Leu	atc Ile	3628
ggt 1125	atc Gly	atg Met	ctg Leu	ccc Pro	ccg Pro	gag Glu	ggg Gly	ctt Leu	ccc Pro	cgg Arg	gtg Val	ctg Leu	ttg Leu	ccc Pro	3673
tat 1140	aig Tyr	cgc Met	cac Arg	gga His	gac Gly	ctg Leu	ctt Leu	cgt Arg	ttc Phe	att Ile	cgc Arg	tcc Ser	cct Pro	cag Gln	3718
agg 1155	aac Arg	ccc Asn	act Pro	gtg Thr	aag Val	gat Asp	ctt Leu	gtc Val	agc Ser	ttt Phe	ggc Gly	ctg Leu	cag Gln	gta Val	3763
gcc 1170	tgt Ala	ggt Cys	atg Gly	gag Met	tac Glu	ctg Leu	gca Ala	gag Glu	cag Gln	aag Lys	ttc Phe	gtg Val	cac His	aga Arg	3808
gac 1185	ctg Asp	gct Leu	gct Ala	agg Ala	aac Arg	tgc Cys	atg Met	ctg Leu	gac Asp	gag Glu	tca Ser	ttc Phe	aca Thr	gtc Val	3853
aag 1200	gtg Lys	gct Val	gac Ala	ttt Asp	ggt Phe	ctg Leu	gca Ala	cgg Arg	ggc Gly	gtc Val	cta Leu	gac Asp	aag Lys	gaa Glu	3898
tac 1215	tac Tyr	agt Ser	ggt Val	cgc Arg	cag Gln	cat His	cgc Arg	cat His	gct Ala	cgc Arg	ctg Leu	cca Pro	gtc Val	aaa Lys	3943
tgg 1230	atg Trp	gca Met	ctg Ala	gag Leu	agc Glu	ctg Leu	cag Gln	acc Thr	tac Tyr	agg Arg	ttc Phe	acc Thr	acc Thr	aag Lys	3988
tcc 1245	gat Ser	gtg Asp	tgg Val	tca Trp	ttc Ser	ggg Gly	gtg Val	ctg Leu	ctc Leu	tgg Trp	gag Glu	cta Leu	cta Leu	aca Thr	4033
cgg 1260	ggt Arg	gct Gly	cca Ala	ccc Pro	tac Tyr	ccc Pro	cat His	atc Ile	gat Asp	ccc Pro	ttc Phe	gac Asp	ctc Leu	tct Ser	4078
cac 1275	ttc His	ctg Phe	gct Leu	cag Ala	ggc Gln	cgc Arg	cgc Arg	ctg Leu	cct Pro	cag Gln	cct Pro	gag Glu	tac Tyr	tgt Cys	4123
cct 1290	gat Pro	tca Asp	ctg Ser	tat Leu	cac Tyr	gtg Val	atg Met	ctt Leu	cga Arg	tgc Cys	tgg Trp	gag Glu	gct Ala	gac Asp	4168
cca 1305	gcg Pro	gca Ala	cga Ala	ccc Arg	acc Pro	ttc Phe	aga Arg	gcc Ala	cta Leu	gtg Val	ctg Leu	gaa Glu	gta Val	aag Lys	4213
cag 1320	gta Gln	gtg Val	gcc Val	tca Ala	ctg Ser	ctt Leu	ggg Gly	gac Asp	cac His	tat Tyr	gtg Val	cag Gln	ctg Leu	aca Thr	4258
gca 1335	gct Ala	tat Ala	gtg Tyr	aac Val	gta Asn	ggc Gly	ccc Pro	aga Arg	gcg Ala	gtg Val	gat Asp	gat Asp	ggg Gly	agt Ser	4303
gtg 1350	cct Val	ccg Pro	gag Pro	cag Glu	gta Gln	cag Gln	ccc Pro	tgc Ser	cct Pro	cag Gln	cat His	tgc Cys	agg Arg	agc Ser	4348
acg 1365	tca Thr	aag Ser	ccc Lys	cgg Pro	cct Arg	ctc Leu	tca Ser	gag Glu	cca Pro	ccc Pro	ctg Leu	ccc Pro	act Pro	tga Thr	4393

ccaaagccct gagtaggcca caggcactag atctgctaag tggccttgag caaattacaa 4453  
 gctgcctctg ggcctaggac aagcctcagc atggaaaacc tccactcttt agctttctgg 4513  
 ggccactgaa ggtgggaaac cgggcccatt tgagcccctc gttccagcat gagccagtga 4573  
 catttttgta gcatgtattt atgtaatgic tgtttgtac ctgtttcgga atacagagga 4633  
 tccagcagtg atcacagaga tactacagta taaaataata taaataaata aatgaatgaa 4693  
 tattcgagca caaaaaaaaa aaaaaaa 4720

<210> 47  
 <211> 1378  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 47

Met Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Gln Ser Ser Leu Leu Leu Met Leu  
 1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Ser Ala Ala Ser Thr Asn Leu Asn Trp Gln Cys Pro  
 20 25 30

Arg Ile Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Val Lys Tyr Val Val  
 35 40 45

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

Asp Ser Thr Asn Ser Ala Val Phe Val Ala Thr Arg Asn His Leu His  
 65 70 75 80

Val Leu Gly Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Asn Leu Thr Thr Gly Pro  
 85 90 95

Ile Gly Asn Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ser Cys Gly Pro Gly Pro  
 100 105 110

His Gly Pro Pro Lys Asp Thr Asp Thr Leu Val Leu Val Met Glu Pro  
 115 120 125

Gly Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Thr Leu Gln Gly Arg Cys  
 130 135 140

Phe Leu His Glu Leu Glu Pro Arg Gly Lys Ala Leu His Leu Ala Ala  
 145 150 155 160

Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala Asn Asn Asn Lys Pro Glu Ala Cys Thr  
 165 170 175

Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln  
 180 185 190

Gly His Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Pro Glu Leu  
 195 200 205

Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ser  
 210 215 220

Asp Thr Ser Gly Phe Gln Pro Gly Phe Pro Ser Leu Ser Val Leu Pro  
 225 230 235 240

Lys Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ile Lys Tyr Val Tyr Ser Phe His Ser  
 245 250 255

Gly Asp Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ile Ser Val Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Val Arg Leu Asn Ala Val Glu  
 275 280 285

Pro Glu Ile Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys His Phe Ala  
 290 295 300

Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Thr Gln Pro Tyr Pro  
 305 310 315 320

Val Leu Gln Ala Ala His Ser Ala Pro Val Asp Ala Lys Leu Ala Val  
 325 330 335

Glu Leu Ser Ile Ser Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val  
 340 345 350

Thr Val Lys Asp Gly Gly Ser Gly Met Gly Pro Asn Ser Val Val Cys  
 355 360 365

Ala Phe Pro Ile Tyr His Leu Asn Ile Leu Ile Glu Glu Gly Val Glu  
 370 375 380

Tyr Cys Cys His Ser Ser Asn Ser Ser Ser Leu Leu Ser Arg Gly Leu  
 385 390 395 400

Asp Phe Phe Gln Thr Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Glu  
 405 410 415

Ala Ser Gly Pro Ser Ser Arg Cys His Tyr Phe Pro Leu Met Val His  
 420 425 430

Ala Ser Phe Thr Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Ser Val  
 435 440 445

Lys Val Thr Ala Leu His Val Thr Arg Leu Gly Asn Val Thr Val Ala  
 450 455 460

His Met Gly Thr Val Asp Gly Arg Val Leu Gln Val Glu Ile Ala Arg  
 465 470 475 480

Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Ser Ser  
 485 490 495

Gly Gln Pro Val His Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asn Asp Leu Leu  
 500 505 510

Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Lys Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly  
 515 520 525

Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Trp Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe  
530 535 540

Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asp Arg Cys Asp Arg Gln Lys Glu Cys  
545 550 555 560

Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Glu Ile Ser Glu Phe  
565 570 575

Tyr Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Thr Thr Arg Leu Thr Leu Cys  
580 585 590

Gly Ser Asn Phe Tyr Leu Arg Pro Asp Asp Val Val Pro Glu Gly Thr  
595 600 605

His Gln Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Leu Leu Pro Lys Asp  
610 615 620

Ser Ser Ser Pro Arg Pro Gly Ser Leu Lys Glu Phe Ile Gln Glu Leu  
625 630 635 640

Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Val Thr Gln Ala Val Gly Thr Thr Asn  
645 650 655

Ile Ser Leu Val Ile Thr Asn Met Pro Ala Gly Lys His Phe Arg Val  
660 665 670

Glu Gly Ile Ser Val Gln Glu Gly Phe Ser Phe Val Glu Pro Val Leu  
675 680 685

Thr Ser Ile Lys Pro Asp Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Tyr Leu  
690 695 700

Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Ile Ala Thr Ser Arg Ala Ala Leu  
705 710 715 720

Val Asn Gly Thr Gln Cys Arg Leu Glu Gln Val Asn Glu Glu Gln Ile  
725 730 735

Leu Cys Val Thr Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Leu His  
740 745 750

Leu Gln Ile Gly Gly Ala Glu Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr  
755 760 765

Lys Glu Asp Pro Ile Val Leu Asp Ile Ser Pro Lys Cys Gly Tyr Ser  
770 775 780

Gly Ser His Ile Met Ile His Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His  
785 790 795 800

Phe Thr Leu Ser Phe His Asp Gly Gln Ser Thr Val Glu Ser Arg Cys  
805 810 815

Ala Gly Gln Phe Val Glu Gln Gln Gln Arg Arg Cys Arg Leu Pro Glu  
第 42 頁



Gly Leu His His Pro Asn Ile Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu  
 1115 1120 1125  
 Pro Pro Glu Gly Leu Pro Arg Val Leu Leu Pro Tyr Met Arg His  
 1130 1135 1140  
 Gly Asp Leu Leu Arg Phe Ile Arg Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr  
 1145 1150 1155  
 Val Lys Asp Leu Val Ser Phe Gly Leu Gln Val Ala Cys Gly Met  
 1160 1165 1170  
 Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala  
 1175 1180 1185  
 Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser Phe Thr Val Lys Val Ala Asp  
 1190 1195 1200  
 Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val Leu Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val  
 1205 1210 1215  
 Arg Gln His Arg His Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu  
 1220 1225 1230  
 Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp  
 1235 1240 1245  
 Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro  
 1250 1255 1260  
 Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe Asp Leu Ser His Phe Leu Ala  
 1265 1270 1275  
 Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu  
 1280 1285 1290  
 Tyr His Val Met Leu Arg Cys Trp Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg  
 1295 1300 1305  
 Pro Thr Phe Arg Ala Leu Val Leu Glu Val Lys Gln Val Val Ala  
 1310 1315 1320  
 Ser Leu Leu Gly Asp His Tyr Val Gln Leu Thr Ala Ala Tyr Val  
 1325 1330 1335  
 Asn Val Gly Pro Arg Ala Val Asp Asp Gly Ser Val Pro Pro Glu  
 1340 1345 1350  
 Gln Val Gln Pro Ser Pro Gln His Cys Arg Ser Thr Ser Lys Pro  
 1355 1360 1365  
 Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Leu Pro Thr  
 1370 1375

<210> 48  
 <211> 1413  
 <212> DNA



&lt;213&gt; 人造序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; MOR07919重鍵

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(1413)

&lt;400&gt; 48

atg aaa cac ctg tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp 1 5 10 15	48
gtc ctg tcc cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys 20 25 30	96
ccg ggc gaa agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe 35 40 45	144
act aat tat tgg att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc Thr Asn Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu 50 55 60	192
gag tgg atg ggc ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct Glu Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser 65 70 75 80	240
ccg agc ttt cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser 85 90 95	288
acc gcg tat ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met 100 105 110	336
tat tat tgc gcg cgt ttt tct tat cgt cat tat ctt gat atg gat gat Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp 115 120 125	384
cat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys 130 135 140	432
ggg cca tgc gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly 145 150 155 160	480
ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro 165 170 175	528
gtg acg gtg tgc tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr 180 185 190	576
ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val 195 200 205	624
gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc aac Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn 210 215 220	672
gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga gtt gag ccc Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro 225 230 235 240	720
aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu 245 250 255	768

ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac 816  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 260 265 270

acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac 864  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 275 280 285

gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 912  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 290 295 300

gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac 960  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 305 310 315 320

agc acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg 1008  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 325 330 335

ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca 1056  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa 1104  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 355 360 365

cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac 1152  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 370 375 380

cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc 1200  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 385 390 395 400

gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc 1248  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 405 410 415

acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag 1296  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 420 425 430

ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc 1344  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 435 440 445

tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc 1392  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 450 455 460

tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1413  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 49  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 49

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 20 25 30



Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe  
35 40 45

Thr Asn Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60

Glu Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser  
65 70 75 80

Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser  
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met  
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp  
115 120 125

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro  
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 355 360 365

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

- <210> 50
- <211> 1401
- <212> DNA
- <213> 人造序列

- <220>
- <223> MOR07692、MOR07923、MOR07924、MOR07925及MOR07926重鏈

- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(1401)

<400> 50	
atg aaa cac ctg tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg	48
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
1 5 10 15	
gtc ctg tcc cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa	96
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
20 25 30	
ccg ggc ggc agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt	144
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
aat tct tat tct atg tct tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc	192
Asn Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg gtg agc tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg	240
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala	
65 70 75 80	
gat agc gtg aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac	288
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
85 90 95	



acc ctg tat ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 100 105 110	336
tat tat tgc gcg cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln 115 120 125	384
ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 130 135 140	432
ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 145 150 155 160	480
ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 165 170 175	528
tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 180 185 190	576
cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 195 200 205	624
tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 210 215 220	672
ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 225 230 235 240	720
aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 245 250 255	768
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 260 265 270	816
tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 275 280 285	864
gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 290 295 300	912
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 305 310 315 320	960
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 325 330 335	1008
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu 340 345 350	1056
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 355 360 365	1104
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu 370 375 380	1152
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp 385 390 395 400	1200

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1248  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 405 410 415

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac 1296  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430

aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1344  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435 440 445

gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg 1392  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450 455 460

ggt aaa tga 1401  
 Gly Lys  
 465

<210> 51  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 51

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Asn Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn  
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
 145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
450 455 460

Gly Lys  
465

<210> 52  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> MOR07919輕鏈

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(702)

<400> 52  
 atg gcc tgg gct ctg ctg ctc ctc acc ctc ctc act cag ggc aca gga 48  
 Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly  
 1 5 10 15  
 tcc tgg gct gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca 96  
 Ser Trp Ala Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala  
 20 25 30  
 cca ggt cag acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat tct ctt ggt tct 144  
 Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser  
 35 40 45  
 aag tat gtt cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt 192  
 Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu  
 50 55 60  
 gig att tat cgt gat aat aag cgt ccc tca ggc atc ccg gaa gcg ttt 240  
 Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe  
 65 70 75 80  
 agc gga tcc aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act 288  
 Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr  
 85 90 95  
 cag gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat gct act 336  
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr  
 100 105 110  
 gag ttt act tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtc cta ggt 384  
 Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 115 120 125  
 cag ccc aag gct gcc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag 432  
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu  
 130 135 140  
 gag ctt caa gcc aac aag gcc aca ctg gtg tgt ctc ata agt gac ttc 480  
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe  
 145 150 155 160  
 tac ccg gga gcc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gat agc agc ccc gtc 528  
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
 165 170 175  
 aag gcg gga gtg gag acc acc aca ccc tcc aaa caa agc aac aac aag 576  
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys  
 180 185 190  
 tac gcg gcc agc agc tat ctg agc ctg acg cct gag cag tgg aag tcc 624  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
 195 200 205  
 cac aga agc tac agc tgc cag gtc acg cat gaa ggg agc acc gtg gag 672  
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu  
 210 215 220  
 aag aca gtg gcc cct aca gaa tgt tca tag 702  
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230



<210> 53  
 <211> 233  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 53

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly  
 1 5 10 15

Ser Trp Ala Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala  
 20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser  
 35 40 45

Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu  
 50 55 60

Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe  
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr  
 85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr  
 100 105 110

Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 115 120 125

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe  
 145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
 165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys  
 180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
 195 200 205

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu  
 210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230

<210> 54  
 <211> 708  
 <212> DNA

&lt;213&gt; 人造序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; MOR07692輕鏈

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(708)

&lt;400&gt; 54

atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct	48
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
1 5 10 15	
ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc	96
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
20 25 30	
ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
35 40 45	
glt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
50 55 60	
ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
65 70 75 80	
gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc gcg acg gat ttt acc ctg acc att	288
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
85 90 95	
agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat	336
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr	
100 105 110	
tat aat atg cct tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384
Tyr Asn Met Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
115 120 125	
cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
130 135 140	
cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
145 150 155 160	
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
165 170 175	
tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
180 185 190	
acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
195 200 205	
aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg	672
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
210 215 220	
ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
225 230 235	

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 235

&lt;212&gt; PRT



<213> 人造序列

<220>

<223> 合成構成體

<400> 55

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
100 105 110

Tyr Asn Met Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 56

<211> 708

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> MOR07923輕鏈

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 56

atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct	48
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
1 5 10 15	
ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc	96
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
20 25 30	
ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
35 40 45	
gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
50 55 60	
ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
65 70 75 80	
gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att	288
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
85 90 95	
agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat	336
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr	
100 105 110	
ctt att gtt cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384
Leu Ile Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
115 120 125	
cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
130 135 140	
cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
145 150 155 160	
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
165 170 175	
tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
180 185 190	
acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
195 200 205	
aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg	672
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
210 215 220	
ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
225 230 235	

&lt;400&gt; 57

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

<210> 58  
 <211> 708  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> MOR07924輕鏈

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 58  
 atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct 48  
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc 96  
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct 144  
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca 192  
 Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg 240  
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80

gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att 288  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95

agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat 336  
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 100 105 110

aat att aat cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa 384  
 Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125

cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 432  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 480  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 528  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 576  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 624  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 672  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 708  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 59  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 59

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 100 105 110

Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 60  
 <211> 708  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> MOR07925輕鏈

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 60  
 atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct  
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

48

ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc 96  
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct 144  
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

ggt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca 192  
 Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg 240  
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80

gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att 288  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95

agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat 336  
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr  
 100 105 110

ttt aat cct cct cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa 384  
 Phe Asn Pro Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125

cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 432  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 480  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 528  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 576  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 624  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 672  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 708  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 61  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 61

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30





Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr  
100 105 110

Phe Asn Pro Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 62  
<211> 708  
<212> DNA  
<213> 人造序列

<220>  
<223> MOR07926輕鏈

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(708)

<400> 62  
atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct 48  
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

ggg gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc 96  
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct 144

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45  
 gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca 192  
 Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60  
 ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg 240  
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80  
 gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att 288  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95  
 agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct 336  
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala  
 100 105 110  
 ctt att atg cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa 384  
 Leu Ile Met Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125  
 cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 432  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140  
 cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 480  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160  
 tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 528  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175  
 tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 576  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190  
 acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 624  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205  
 aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 672  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220  
 ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 708  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 63  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 63

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50

55

60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala  
100 105 110

Leu Ile Met Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 64  
<211> 1551  
<212> DNA  
<213> 人造序列

<220>  
<223> MOR7919重鏈

<220>  
<221> CDS  
<222> (45)..(1457)

<400> 64  
taatacgact cactataggg agaccaagc tggctagcgc cacc atg aaa cac ctg 56  
Met Lys His Leu  
1

tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtc gca gct ccc aga tgg gtc ctg tcc cag 104  
Trp Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln  
5 10 15 20

gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa agc 152  
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser  
25 30 35

ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act aat tat tgg 200  
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp

40	45	50	
att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg ggc Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly 55 60 65			248
ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct ccg agc ttt cag Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln 70 75 80			296
ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat ctt Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu 85 90 95 100			344
caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc gcg Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala 105 110 115			392
cgt ttt tct tat cgt cat tat ctt gat atg gat gat cat tgg ggc caa Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly Gln 120 125 130			440
ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tgc gtc Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 135 140 145			488
ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 150 155 160			536
ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tgc Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 165 170 175 180			584
tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 185 190 195			632
cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 200 205 210			680
tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 215 220 225			728
ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 230 235 240			776
aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 245 250 255 260			824
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 265 270 275			872
tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 280 285 290			920
gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 295 300 305			968
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 310 315 320			1016
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 325 330 335 340			1064
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag			1112



Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 345 350 355  
 aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac 1160  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 360 365 370  
 acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 1208  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 375 380 385  
 acc tgc ctg gtc aaa gcc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1256  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 390 395 400  
 gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1304  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 405 410 415 420  
 ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac 1352  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 425 430 435  
 aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1400  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 440 445 450  
 gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg 1448  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 455 460 465  
 ggt aaa tga gggcccgttt aaacgggtgg catccctgig acccctcccc 1497  
 Gly Lys  
 470  
 agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg tcct 1551

<210> 65  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 65

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp  
 115 120 125

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro  
 225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 355 360 365

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

- <210> 66
- <211> 1539
- <212> DNA
- <213> 人造序列

- <220>
- <223> MOR7692、MOR7923、MOR7924、MOR7925及MOR7926重鏈

- <220>
- <221> CDS
- <222> (45)..(1445)

<400> 66  
 taatagcact cactataggg agaccaagc tggctagcgc cacc atg aaa cac ctg 56  
 Met Lys His Leu  
 1

tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg gtc ctg tcc cag 104  
 Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln  
 5 10 15 20

gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc agc 152  
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 25 30 35

ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct tat tct 200  
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Ser  
 40 45 50

atg tct tgg gtg gcg caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg agc 248  
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
 55 60 65

tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg gat agc gtg aaa 296  
 Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 70 75 80

ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat ctg 344  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 85 90 95 100

caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg 392  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 105 110 115

cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 440  
 Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 120 125 130

acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc ttc ccc ctg gca 488  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 135 140 145

ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg 536  
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 150 155 160

gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc 584  
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 165 170 175 180

gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca 632  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 185 190 195

gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg 680  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 200 205 210

ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc 728  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 215 220 225

aag gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca 776  
 Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
 230 235 240

tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 824  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 245 250 255 260

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 872  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 265 270 275

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 920  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 280 285 290

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 968  
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 295 300 305

aag ccg ccg gag gag cag tac aac agc acg tac ccg gtg gtc agc gtc 1016  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 310 315 320

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 1064  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 325 330 335 340

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 1112  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 345 350 355

aaa gcc aaa ggc cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca 1160  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 360 365 370

tcc ccg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 1208  
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 375 380 385

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggc 1256  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 390 395 400

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 1304  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 405 410 415 420

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 1352  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 425 430 435

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 1400  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 440 445 450

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1445  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys





455

460

465

gggcccggttt aaacgggtgg catccctgtg acccctcccc agtgcctctc ctggccctgg 1505  
 aagttgccac tccagtcccc accagccttg tcct 1539

<210> 67  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 67

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Asn Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn  
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
 145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
 210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
450 455 460

Gly Lys  
465

<210> 68  
<211> 840  
<212> DNA  
<213> 人造序列

<220>  
<223> MOR07919 λ 輕鏈

<220>  
<221> CDS  
<222> (45)..(746)



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構成體

&lt;400&gt; 69

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly  
 1 5 10 15

Ser Trp Ala Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala  
 20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser  
 35 40 45

Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu  
 50 55 60

Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe  
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr  
 85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr  
 100 105 110

Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 115 120 125

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe  
 145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
 165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys  
 180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
 195 200 205

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu  
 210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 846

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人造序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; MOR07692 κ 輕鏈

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (45)..(752)

&lt;400&gt; 70

```

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag      56
                                     Met Val Leu Gln
                                     1

acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg      104
Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly
5                               10                               15                               20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg gcc      152
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
25                               30                               35

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      200
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
40                               45                               50

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      248
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
55                               60                               65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      296
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
70                               75                               80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      344
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
85                               90                               95                               100

cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat tat aat atg cct      392
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro
105                              110                              115

tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct      440
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
120                              125                              130

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct      488
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
135                              140                              145

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag      536
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
150                              155                              160

gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tgc ggt aac tcc      584
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
165                              170                              175                              180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc      632
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
185                              190                              195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc      680
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
200                              205                              210

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag gcc ctg agc tgc ccc gtc aca aag      728
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
215                              220                              225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg      782
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
230                              235

accctcccc agtgctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtcccc accagccttg      842

tcct                                                                 846

```

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 235

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人造序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構成體

&lt;400&gt; 71

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
100 105 110

Tyr Asn Met Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 846

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人造序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; MOR07923 κ 輕鏈

<220>

<221> CDS

<222> (45)..(752)

<400> 72

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag	56
Met Val Leu Gln	
1	
acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg	104
Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly	
5 10 15 20	
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc	152
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
25 30 35	
gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat	200
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
40 45 50	
tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta	248
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
55 60 65	
att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc	296
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
70 75 80	
ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa	344
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
85 90 95 100	
cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat ctt att gtt cct	392
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro	
105 110 115	
ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct	440
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala	
120 125 130	
gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct	488
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
135 140 145	
gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag	536
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
150 155 160	
gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc	584
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
165 170 175 180	
cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc	632
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
185 190 195	
agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc	680
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
200 205 210	
tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag gcc ctg agc tcg ccc gtc aca aag	728
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
215 220 225	
agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgitt aaacgggtgg catccctgtg	782
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
230 235	
accctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg	842
tcct	846

<210> 73  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 73

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr  
 100 105 110

Leu Ile Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 74  
 <211> 846  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; MOR07924 κ 輕鏈

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (45)..(752)

&lt;400&gt; 74

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag 56  
 Met Val Leu Gln  
 1

acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg 104  
 Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly  
 5 10 15 20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 152  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 25 30 35

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 200  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
 40 45 50

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 248  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 55 60 65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 296  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 70 75 80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 344  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
 85 90 95 100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat aat att aat cct 392  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro  
 105 110 115

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 120 125 130

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 135 140 145

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 150 155 160

gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 165 170 175 180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 185 190 195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 200 205 210

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag gcc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 728  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 215 220 225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg 782  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 230 235

accctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg 842

tcct

846

<210> 75  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 75

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 100 105 110

Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 76

<211> 846  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> MOR07925 κ 輕鏈

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (45)..(752)

<400> 76  
 taatacgact cactataggg agaccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag 56  
 Met Val Leu Gln  
 1

acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg 104  
 Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly  
 5 10 15 20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 152  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 25 30 35

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 200  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
 40 45 50

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 248  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 55 60 65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 296  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 70 75 80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 344  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
 85 90 95 100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat ttt aat cct cct 392  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro  
 105 110 115

cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440  
 His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 120 125 130

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 135 140 145

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 150 155 160

gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 165 170 175 180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 185 190 195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 200 205 210

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 728  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 215 220 225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg 782  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys



<210> 78  
 <211> 846  
 <212> DNA  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> MOR07926 κ 輕鏈

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (45)..(752)

<400> 78  
 taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag 56  
 Met Val Leu Gln  
 1  
  
 acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg 104  
 Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly  
 5 10 15 20  
  
 gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 152  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 25 30 35  
  
 gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 200  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
 40 45 50  
  
 tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 248  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 55 60 65  
  
 att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 296  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 70 75 80  
  
 ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 344  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
 85 90 95 100  
  
 cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct ctt att atg cct 392  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro  
 105 110 115  
  
 ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 120 125 130  
  
 gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 135 140 145  
  
 gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 150 155 160  
  
 gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 165 170 175 180  
  
 cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 185 190 195  
  
 agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 200 205 210  
  
 tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tgc ccc gtc aca aag 728  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 215 220 225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg 782  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 230 235

accctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtcccc accagccttg 842  
 tcct 846

<210> 79  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 合成構成體

<400> 79

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala  
 100 105 110

Leu Ile Met Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 80  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 可變重鏈3

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (30)..(35)  
<223> Xaa可為任何天然胺基酸

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (50)..(66)  
<223> Xaa可為任何天然胺基酸

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (99)..(116)  
<223> Xaa可為任何天然胺基酸

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa  
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
50 55 60

Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 81  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 可變重鏈5

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (30)..(35)

<223> Xaa可為任何天然胺基酸  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (50)..(66)  
 <223> Xaa可為任何天然胺基酸  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (99)..(116)  
 <223> Xaa可為任何天然胺基酸  
 <400> 81  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30  
 Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 50 55 60  
 Xaa Xaa Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 100 105 110  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 <210> 82  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列  
 <220>  
 <223> 可變輕鏈 κ3  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (24)..(35)  
 <223> Xaa可為任何天然胺基酸  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (50)..(57)  
 <223> Xaa可為任何天然胺基酸  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (86)..(86)  
 <223> T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (90)..(98)  
 <223> Xaa可為任何天然胺基酸



&lt;400&gt; 82

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 85 90 95

Xaa Xaa Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
 100 105 110

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 110

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人造序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 可變輕鏈λ

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (23)..(33)

&lt;223&gt; Xaa可為任何天然胺基酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (45)..(45)

&lt;223&gt; Xaa可為任何天然胺基酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (48)..(55)

&lt;223&gt; Xaa可為任何天然胺基酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (88)..(98)

&lt;223&gt; Xaa可為任何天然胺基酸

&lt;400&gt; 83

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30

Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Xaa Val Ile Xaa  
 35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
85 90 95

Xaa Xaa Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
100 105 110



公告本
-----

# 發明專利說明書

PD1106213(5)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99103887

※申請日：99.2.9

※IPC 分類：

A61K<sup>39/395</sup> (2006.01)C12N<sup>15/09</sup> (2006.01)C12P<sup>21/08</sup> (2006.01)A61P<sup>35/00</sup> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

抗-MST1R抗體及其用途

ANTI-MST1R ANTIBODIES AND USES THEREOF

## 二、中文發明摘要：

本揭示文提供對MST1R具特異性之重組抗原結合區及含有此等抗原結合區之抗體及功能片段，其係於多種病症或病情諸如癌症扮演整合角色。如此，此等抗體可用於治療此等及其它病症及病情。本揭示文之抗體也可用於診斷領域，以及用於進一步調查研究MST1R於與腫瘤相關聯的病症之進行中所扮演的角色。本揭示文也提供編碼前述抗體之核酸序列、含有該等核酸序列之載體、醫藥組成物及附有使用指示說明之套件組。

### 三、英文發明摘要：

The present disclosure provides recombinant antigen-binding regions and antibodies and functional fragments containing such antigen-binding regions that are specific for MST1R, which plays an integral role in various disorders or conditions, such as cancer. These antibodies, accordingly, can be used to treat these and other disorders and conditions.

Antibodies of the disclosure also can be used in the diagnostics field, as well as for further investigating the role of MST1R in the progression of disorders associated with tumors. The disclosure also provides nucleic acid sequences encoding the foregoing antibodies, vectors containing the same, pharmaceutical compositions and kits with instructions for use.

































































四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

103年12月03日修正本

(2014年12月3日)

## 七、申請專利範圍：

1. 一種經單離的人或人化抗體或其功能片段，包含對具 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列的 MST1R 之部分胜肽具特异性之一抗原結合區，其中該抗體或其功能片段抑制 MST1R 之配位體-相依性及/或配位體-非相依性磷酸化作用，該抗體或其功能片段藉表面細胞質粒基因體共振或溶液平衡滴定測定，具有對該 MST1R 之部分胜肽的親和力為小於約 10 nM；

該抗體或其功能片段遏止經 MSP 增強的表現 MST1R 之腫瘤細胞的細胞增生作用或遷移作用；

該抗體或其功能片段內化 MST1R；

該抗體或其功能片段係與人或至少另一種其它物種交互反應；

且其抗原結合區包含下列 (i) 至 (vi) 之任一者：

(i) 具 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之 H-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 H-CDR2 區、具 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之 H-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之 L-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之 L-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之 L-CDR2 區；

(ii) 具 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之 H-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之 H-CDR2 區、具 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之 H-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 8 之胺基酸

序列之 L-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之 L-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之 L-CDR2 區；

(iii) 具 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之 H-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 H-CDR2 區、具 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之 H-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之 L-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之 L-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之 L-CDR2 區；

(iv) 具 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之 H-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 H-CDR2 區、具 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之 H-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之 L-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之 L-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之 L-CDR2 區；

(v) 具 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之 H-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 H-CDR2 區、具 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之 H-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之 L-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之 L-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之 L-CDR2 區；

(vi) 具 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之 H-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 H-CDR2 區、具 SEQ ID NO: 3

- 之胺基酸序列之 H-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之 L-CDR3 區、具 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之 L-CDR1 區、具 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之 L-CDR2 區。
2. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段抑制 MST1R 之配位體-相依性及配位體-非相依性磷酸化作用。
  3. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段進一步抑制 ERK 及 / 或 Akt 之磷酸化作用。
  4. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段除抑制 ERK 及 Akt 之磷酸化之外，又抑制 MST1R 之配位體-相依性及 / 或配位體-非相依性磷酸化作用。
  5. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段具有對該 MST1R 之部分胜肽的親和力為  $K_D$  小於約 5 nM。
  6. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段具有對該 MST1R 之部分胜肽的親和力為  $K_D$  小於約 1 nM。
  7. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段具有對該 MST1R 之部分胜肽的親和力為  $K_D$  小於約 0.5 nM。

- 8.如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該抗體或其功能片段具有對該 MST1R 之部分胜肽的親和力為  $K_D$  小於約 0.1nM。
- 9.如申請專利範圍第 1 項之經單離的人或人化抗體或其功能片段，其中該等其它物種為小鼠或猴。
- 10.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之經單離的抗體，其中該經單離的抗體為 IgG。
- 11.如申請專利範圍第 10 項之經單離的抗體，其中該經單離的抗體為 IgG。
- 12.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之經單離的抗體或其功能片段，其中該經單離的抗體或其功能片段包含：(i) 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之一可變重鏈及具有 SEQ ID NO: 23、27、29、31 或 33 之胺基酸序列之一可變輕鏈；或 (ii) 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之一可變重鏈及具有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之一可變輕鏈。
- 13.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之經單離的抗體或其功能片段，其中經單離的抗體或其功能片段包含 (i) 具有 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列之一重鏈及具有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列之一輕鏈；或 (ii) 具有 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列之一重鏈及具有 SEQ ID NO: 55、57、59、61 或 63 之胺基酸序列之一輕鏈。
- 14.如申請專利範圍第 13 項之經單離的抗體或其功能片

- 段，其中經單離的抗體具有具 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列之一重鏈及具 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列之一輕鏈。
15. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的抗體或其功能片段，其中經單離的抗體具有具 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列之一重鏈及具 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列之一輕鏈。
16. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的抗體或其功能片段，其中經單離的抗體具有具 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列之一重鏈及具 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列之一輕鏈。
17. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的抗體或其功能片段，其中經單離的抗體具有具 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列之一重鏈及具 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列之一輕鏈。
18. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的抗體或其功能片段，其中經單離的抗體具有具 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列之一重鏈及具 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列之一輕鏈。
19. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的抗體或其功能片段，其中經單離的抗體具有具 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列之一重鏈及具 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列之一輕鏈。
20. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之經單離的功能片段，其為 Fab 或 scFv 抗體片段。
21. 一種編碼經單離的抗體或其功能片段之可變重鏈及可變輕鏈之核酸序列，包含 (i) SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 22、26、28、30 或 32 之核酸序列，或 (ii) SEQ ID NO: 20 及 24 之核酸序列，其中該抗體或其功能片段係對具 SEQ

- ID NO: 17 之胺基酸序列的 MST1R 之部分胜肽具特異性。
22. 一種載體，包含如申請專利範圍第 21 項之核酸序列。
23. 一種經單離的細胞，包含如申請專利範圍第 22 項之載體。
24. 如申請專利範圍第 23 項之經單離的細胞，其中該細胞為細菌性細胞。
25. 如申請專利範圍第 23 項之經單離的細胞，其中該細胞為哺乳動物細胞。
26. 一種醫藥組成物，包含如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之抗體或其功能片段，及其醫藥上可接受性載劑或賦形劑。
27. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之抗體或其功能片段之用途，其係用於製造治療與非期望存在的 MST1R 有關的病症或病情之醫藥組成物。
28. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該病症或病情係由 MST1R 磷酸化所引起。
29. 如申請專利範圍第 28 項之用途，其中該病症或病情為惡性腫瘤及/或腫瘤。
30. 如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該病症或病情為：乳癌、肺癌、大腸癌、膀胱癌、皮膚癌、胰癌、神經膠質瘤、淋巴瘤、攝護腺癌、甲狀腺癌、卵巢癌、胃癌 (gastric cancer)、或肝癌。
31. 一種用於靶定細胞樣本的 MST1R+細胞之方法，包含允

- 許該 MST1R+細胞與如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一  
項之抗體或其功能片段接觸之步驟。
- 32.如申請專利範圍第 120 項中任一項之人抗體，其中該人  
抗體為合成性人抗體。
- 33.一種經由使用如申請專利範圍第 22 項之載體來製造抗  
體之方法。
- 34.一種經由培養如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項之  
經單離的細胞來製造抗體之方法。