



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110891604 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 21

(21) 申请号 201880025521.9

(22) 申请日 2018.04.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110891604 A

(43) 申请公布日 2020.03.17

(30) 优先权数据
62/486,126 2017.04.17 US
15/952,768 2018.04.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.17

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/027702 2018.04.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/194944 EN 2018.10.25

(73) 专利权人 凯斯勒生物医药有限责任公司
地址 美国纽约

(72) 发明人 沈龙 L·苏雷什

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 郑天松

(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

(56) 对比文件
US 5895812 A, 1999.04.20
US 2010166779 A1, 2010.07.01
US 2013040322 A1, 2013.02.14
US 2007184511 A1, 2007.08.09
Long Shen, et al..IL-14 alpha, the
nexus for primary Sjogrens disease in
mice and humans.《Clin Immunol》.2009,第130
卷(第3期),

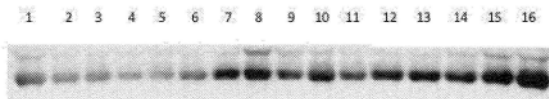
审查员 高赞

权利要求书2页 说明书8页
序列表7页 附图4页

(54) 发明名称
靶向人TAXILIN α 的单克隆抗体及其使用方法

(57) 摘要
本发明涉及诊断或辅助诊断舍格伦氏综合征(SS)的方法。该诊断方法需要测试从受试者获得或衍生自受试者的样品中的TAXILIN α 的量,其中确定比参考水平更高的TAXILIN α 的量包括诊断或辅助诊断该个体患有SS,并且其中确定等于或小于参考值的TAXILIN α 含量表明该个体未患SS。结合TAXILIN α 的mAb或其片段(“TAXILIN α”),其具有抗体重链;抗体轻链,包含重链的抗体和/或抗体。相同结合TAXILIN α 的mAb或其片段的试剂盒。制备TAXILIN α 的方法。制备方法需要从表达TAXILIN α 的细胞培养物中分离出

TAXILIN α。



1. 结合TAXILIN α 的单克隆抗体(mAb)或其片段,其包含:

抗体重链,其包含以下全部3个mAb-1 CDR:

CDR1:SDYAWN,

CDR2:YISYSGSTNYNPSLKS,

CDR3:DGGY,和

抗体轻链,其包含以下全部3个mAb-1 CDR:

CDR1:KSSQSLLYSSNQKNYL,

CDR2:WASTRES,

CDR3:QQYYSYPLT,和/或

包含重链的抗体,所述重链包含以下3个mAb-2 CDR:

CDR1:RYWMS,

CDR2:EINPDSSKINYTPSLKD,

CDR3:PEGYWYLDV,和

抗体轻链,其包含以下3个mAb-2 CDR:

CDR1:KASQGVRTAIA,

CDR2:SASYRYT,

CDR3:QQHYSTPYT。

2. 权利要求1的结合TAXILIN α 的mAb或其片段,其包含:

重链,其包含以下3个mAb-1 CDR:

CDR1:SDYAWN,

CDR2:YISYSGSTNYNPSLKS,

CDR3:DGGY,和

抗体轻链,其包含以下3个CDR:

CDR1:KSSQSLLYSSNQKNYL,

CDR2:WASTRES,

CDR3:QQYYSYPLT。

3. 权利要求1的结合TAXILIN α 的mAb或其片段,其包含:

重链可变区,其包含以下序列:

DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWRQFPGNKLEWMGYI SYSGSTNYNPSLKSRSIT
RDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCTR DGGYWGQGTS VTVSS,和/或

轻链可变区,其包含以下序列:

DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVPDRFTGS
GSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPLTFGAGTK LELK。

4. 结合TAXILIN α 的mAb或其片段,其包含:

重链可变区,其包含以下序列:

EVKLLESGGGLVQPGGSLKVS CAASGFDFSR YWMSWVRQAPGKLEWIGEI NPDSSKINYTPSLKDKFIIS
RDNAKNTLYLQMDKVTSEDTALYCCARPEGYWYLDV WGAGTTVTVSS,和

轻链可变区,其包含以下序列:

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVRTAIAWYQQKPGQSPKLLFYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTAF

TFTISSVQAEDLAVYFCQQHYSTPYTFGGGKLEIK。

5. 复合物,其包含非共价地结合的结合TAXILIN α 的mAb或其片段与TAXILIN α ,所述结合TAXILIN α 的mAb或其片段包含:

抗体重链,其包含以下全部3个mAb-1 CDR:

CDR1:SDYAWN,

CDR2:YISYSGSTNPNPSLKS,

CDR3:DGGY,和

抗体轻链,其包含以下全部3个mAb-1 CDR:

CDR1:KSSQSLLYSSNQKNYL,

CDR2:WASTRES,

CDR3:QQYYSYPLT,和

包含重链的抗体,所述重链具有以下全部3个mAb-2 CDR:

CDR1:RYWMS,

CDR2:EINPDSSKINYTPSLKD,

CDR3:PEGYWYLDV,和

包含轻链的抗体,所述轻链具有以下全部3个mAb-2 CDR:

CDR1:KASQGVRTAIA,

CDR2:SASYRYT,

CDR3:QQHYSTPYT。

6. 表达载体,其编码权利要求1~4之任一一项的结合TAXILIN α 的mAb或其片段。

7. 细胞培养物,其包含权利要求6的表达载体。

8. 杂交瘤,其产生权利要求1~4之任一一项的mAb。

9. 试剂盒,其包含权利要求1~4之任一一项的结合TAXILIN α 的mAb或其片段。

10. 制备权利要求1~4之任一一项的结合TAXILIN α 的mAb或其片段的方法,其包括:从表达该结合TAXILIN α 的mAb或其片段的细胞培养物中分离该结合TAXILIN α 的mAb或其片段。

11. 权利要求1~4之任一一项的结合TAXILIN α 的mAb或其片段在制造用于诊断或辅助诊断舍格伦氏综合征(SS)的测定用试剂盒中的用途,其中所述诊断或辅助诊断通过包括以下步骤的方法实施:测试从受试者获得或衍生的样品中的TAXILIN α 的量,

其中确定的TAXILIN α 量高于参考值表明该个体患有SS,并且

其中确定的TAXILIN α 量等于或小于参考值表明该个体未患SS。

12. 权利要求11的用途,其中所述测试包括免疫学确定所述TAXILIN α 的量。

13. 权利要求11的用途,其中所述免疫学确定包括检测TAXILIN α 与结合TAXILIN α 的mAb或mAb的片段的复合物。

14. 权利要求11的用途,其中所述测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)测定,其中所述ELISA测定是使用权利要求1~4之任一一项的结合TAXILIN α 的mAb或其片段进行的。

15. 权利要求11的用途,其中所述测定选自:蛋白质印迹、免疫荧光测定、酶免疫测定、化学发光测定、流式细胞术测定、线型免疫测定和免疫组织化学测定。

靶向人TAXILIN α 的单克隆抗体及其使用方法

【发明领域】

[0001] 本公开总体上涉及与人TAXILIN α 特异性结合的单克隆抗体(mAb)及其抗原结合片段。单克隆抗体可用于诊断和治疗实施。

【发明背景】

[0003] 1. 舍格伦氏综合征:

[0004] 舍格伦氏综合征(SS)是一种慢性全身性炎症性疾病,主要通过典型的局灶性淋巴细胞浸润影响外分泌腺,可能导致口干(口干燥)和眼干(眼干燥)。虽然干燥症状是该综合征的标志,但在疾病发展过程中,患者可能会经历各种全身性临床表现(例如,疲劳,关节炎,皮肤血管炎,血液系统疾病,肺间质疾病,肾功能衰竭,外周和中枢神经病以及胃肠道疾病)。结果,SS被认为是一种异质性自身免疫性疾病,具有器官特异性和全身性特征,并涵盖了广泛的临床/血清学异常和分散的并发症。

[0005] 舍格伦氏综合征是成年人中最常见的自身免疫性疾病之一,在美国影响多达320万例。先前的研究表明,每10名临床上有明显干眼症的患者中就有1名潜在的SS。然而,SS在临床实践中受到了极大的忽视,这主要是由于多种症状表现形式,使得初步诊断变得困难。据估计,在超过一半的受影响成年人中,该病仍未被诊断。尽管目前尚无SS治疗方法,但最近关于利妥昔单抗对原发性SS和严重全身并发症患者的临床研究结果令人鼓舞。研究表明,利妥昔单抗可改善唾液腺功能,减轻疲劳并减少腺外表现的数量,尤其是在疾病过程的早期开始治疗时。这强调了在对受影响的器官和组织造成不可逆损害之前,早期诊断以识别SS患者的重要性。

[0006] 2. TAXILIN

[0007] TAXILIN通常被称为IL-14。TAXILIN是一种细胞因子,最初是从Burkitt淋巴瘤细胞系中鉴定和克隆的,并显示出增强B细胞增殖的作用,特别是生发中心B细胞和表面Ig(I_g)D^低人类扁桃体B细胞,其中包括B1细胞和活化的B2细胞。NCBI已将TAXILIN基因指定为Txln。从TAXILIN基因的正链使用外显子3-10产生TAXILIN α 转录物。

[0008] TAXILIN α 通过将低亲和力自身反应性转化为高亲和力记忆B细胞反应来诱导舍格伦氏综合征。TAXILIN α 转基因小鼠在相同的相对时间范围内自发发展出具有许多患者特征的SS。

【发明概述】

[0010] 结合TAXILIN α 的mAb或其片段,其具有抗体重链;抗体轻链,包含重链的抗体和/或抗体。相同结合TAXILIN α 的mAb或其片段的试剂盒。具有以下1个、2个或3个mAb-1 CDR的抗体重链:CDR1:SDYAWN;CDR2:YISYSGSTNYNPSLKS;和CDR3:DGGY。具有以下1个、2个或3个mAb-1 CDR的抗体轻链:CDR1:KSSQSLLYSSNQKNYL;CDR2:WASTRES;和CDR3:QQYYSYPLT。具有重链的抗体,该重链具有以下1个、2个或3个mAb-2 CDR:CDR1:RYWMS;CDR2:EINPDSSKINYTPSLKD;CDR3:PEGYWYLDV。具有轻链的抗体,该轻链具有以下1个、2个或3个mAb-2 CDR:CDR1:KASQGVRTAIA;CDR2:SASYRYT;和CDR3:QQHYSTPYT。

[0011] 一种制备上述结合TAXILIN α 的mAb或其片段的方法。所述制备方法需要从表达结

合TAXILIN α 的mAb或其片段的细胞培养物中分离结合TAXILIN α 的mAb或其片段。

[0012] 一种用于诊断或辅助诊断舍格伦氏综合征(SS)的方法。该诊断方法要求测试从受试者获得或衍生自受试者的样品中的TAXILIN α 的量,其中确定比参考水平更高的TAXILIN α 的量包括对个体患有SS的诊断或辅助诊断,并且其中确定等于或小于参考值的TAXILIN α 量表示该个体未患SS。

[0013] **【附图简述】**

[0014] 图1是用于通过western印迹评估SS中的TAXILIN α 蛋白的血清水平的照片。

[0015] 图2A和2B通过图表说明了在不同疾病组中对TAXILIN α 和BAFF的血清水平的评估。

[0016] 图3A、3B和3C通过图表说明了按年龄比较不同疾病组中TAXILIN α 的血清水平。

[0017] 图4A和4B通过图表说明在pSS患者中,随着年龄的增长,TAXILIN α 的血清水平降低,而BAFF水平则升高。

[0018] **【定义】**

[0019] 术语“生物样品”是指来自任何动物的身体样品,但是优选来自哺乳动物,更优选来自人。在某些实施方式中,所述生物样品来自患有自身免疫疾病迹象的患者。这样的样品包括生物流体,例如血清,血浆,玻璃体液,淋巴液,滑液,羊水,全血,尿液,唾液,痰,眼泪,汗液,粘液,肿瘤溶解产物和组织培养基,以及组织提取物,如均质化的组织,肿瘤组织和细胞提取物。在某些实施方式中,所述样品是来自任何动物的身体样品;在一个实施方式中,其来自哺乳动物;在另一个实施方式中,其来自人类受试者。在一个实施方式中,这种生物样品来自临床患者。

[0020] 术语“检测”在最广义上用于包括对靶分子的定性和定量测量。一方面,本文所述的检测方法用于鉴定TAXILIN的存在。

[0021] 术语“可检测的抗体”是指能够通过检测手段扩增的标记物或通过例如另一种被标记的抗体间接检测的抗体。对于直接标记,通常将抗体缀合至可通过某种方式检测的部分。在一实施方式中,可检测抗体是单克隆抗体。

[0022] 术语“检测手段”是指用于在本文的测定中检测可检测抗体的存在的部分或技术,并取决于所用标记的类型和免疫测定的形式。例如,ELISA(下文定义)测定法包括扩增固定的标记物的检测剂,例如捕获在微量滴定板上的标记物,例如比色检测剂。

[0023] 术语“捕获试剂”是指能够结合并捕获样品中的靶分子的试剂,使得在合适的条件下,捕获试剂-靶分子复合物可与样品的其余部分分离。通常,捕获试剂是固定的或可固定的。在夹心免疫测定中,捕获试剂优选是针对靶抗原的抗体或不同抗体的混合物。

[0024] 本文中的术语“抗体”以最广义使用,并且特别涵盖完整的单克隆抗体,多克隆抗体,由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的生物活性。

[0025] 术语“抗体片段”包含完整抗体的一部分,优选包含其抗原结合或可变区。抗体片段的实例包括Fa, Fab', F(ab')₂和Fv片段(在下面更详细地定义);和双体线性抗体;单链抗体分子;由抗体片段形成的多特异性抗体。为了本文的目的,“完整抗体”是包含重链和轻链可变结构域以及Fc区(在下文中更详细地定义)的抗体。

[0026] 术语“天然抗体”通常是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由两条相同的轻链(L)和相同的重链(H)组成。每条轻链通过一个共价二硫键与重链连接,而二硫键的数目在

不同免疫球蛋白同种型的重链之间变化。每条重链和轻链还具有规则间隔的链内二硫键。每条重链在一端具有可变结构域(VH),随后是多个恒定结构域。每条轻链的一端(VL)具有可变域,另一端具有恒定域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对齐,并且轻链的可变结构域与重链的可变结构域对齐。据信特定的氨基酸残基在轻链和重链可变域之间形成界面。

[0027] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上均质的抗体群体中获得的抗体,即,除了可能以少量存在的天然存在的突变以外,构成该群体的各个抗体是相同的。单克隆抗体针对单个抗原位点具有高度特异性。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的常规(多克隆)抗体制剂相反,每种单克隆抗体对抗原上的单一决定簇。除了其特异性之外,单克隆抗体的优势在于它们是由杂交瘤培养物合成的,不与其他免疫球蛋白混杂。修饰的“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为要求通过任何特定方法生产抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过首先由Kohler等, *Nature*, 256:495 (1975) 描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过重组DNA方法来制备(参见,例如,美国专利号4,816,567)。还可以使用Clackson et al., *Nature*, 352:624-628 (1991) 和Marks et al., *J.Mol.Biol.*, 222:581-597 (1991) 中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离“单克隆抗体”。

[0028] 本文的单克隆抗体具体包括“嵌合”抗体(免疫球蛋白),其中一部分重链和/或轻链与衍生自特定物种或属于特定抗体类或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一抗体类或亚类的抗体以及此类抗体的片段中的相应序列相同或同源,只要它们表现出所需的生物活性(美国专利号4,816,567;Morrison等人, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 81:6851-6855 (1984))。本文中的目的嵌合抗体包括“灵长类化”抗体,其包含衍生自非人灵长类和人恒定区序列的可变域抗原结合序列(美国专利号5,693,780)。

[0029] 非人(例如鼠)抗体的“人源化”形式是嵌合抗体,其含有最少的衍生自非人免疫球蛋白的序列。在大多数情况下,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中受者的高变区的残基被具有所需特异性、亲和力和能力的非人类物种(诸如小鼠,大鼠,兔或非人灵长类动物)的高变区的残基取代。在一些情况下,人免疫球蛋白的框架区(FR)残基被相应的非人残基代替。人源化抗体可包含在受体抗体或供体抗体中找不到的残基。进一步进行这些修饰以改善抗体性能。通常,人源化抗体将包含在受体抗体或供体抗体中未发现的残基。进一步进行这些修饰以改善抗体性能。通常,人源化抗体将包含至少一个可变域的基本上全部,通常是两个可变域,其中所有或基本上所有的高变环对应于非人免疫球蛋白的那些,并且所有或基本上所有的FR是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体还任选包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白的恒定区。有关更多细节,请参见Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332:323-329 (1988); 和 Presta, *Curr.Op.Struct.Biol.*, 2:593-596 (1992)。在一个实施方式中,提供了针对唾液腺蛋白1(SP-1)或其片段的人源化单克隆抗体,并使用了本文提供的方法。在另一个实施方式中,提供了针对腮腺分泌蛋白(PSP)或其片段的人源化单克隆抗体,并将其用于本文提供的方法中。在另一个实施方式中,提供了针对碳酸酐酶6(CA6)的人源化单克隆抗体或其片段,并将其用于本文提供的方法中。

[0030] 术语“可变的”是指以下事实：可变结构域的某些部分在抗体之间的序列差异很大，并且用于每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。但是，变异性并非在抗体的可变域中均匀分布。它集中在轻链和重链可变域中的3个称为高变区的区段中。可变域的高度保守的部分称为框架区(FR)。天然重链轻链的可变域各包含四个FR，主要采用 β -折叠构型，并通过3个高变区连接，这3个高变区形成连接并在某些情况下形成 β -折叠结构一部分的环。每条链中的高变区通过FR紧密结合在一起，并且与另一条链中的高变区一起有助于抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合，而是表现出多种效应子功能，例如抗体参与抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

[0031] 木瓜蛋白酶消化抗体会产生两个相同的抗原结合片段，称为“Fab”片段，每个片段都有一个抗原结合位点，还有一个残留的“Fc”片段，其名称反映了其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生具有2个抗原结合位点并且仍然能够交联抗原的F(ab')₂片段。

[0032] “Fv”是包含完整抗原识别和抗原结合位点的最小抗体片段。该区域由紧密，非共价结合的一个重链和一个轻链可变域的二聚体组成。以此配置，每个可变域的3个高变区相互作用以在VH-VL二聚体的表面上限定抗原结合位点。6个高变区共同赋予抗体抗原结合特异性。然而，即使单个可变结构域(或仅包含3个对抗原具有特异性的高变区的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力，尽管亲和力低于整个结合位点。

[0033] Fab片段还包含轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab'片段与Fab片段的区别在于，在重链CH1域的羧基末端添加了一些残基，包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文中Fab'的名称，其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有至少一个游离巯基。F(ab')₂抗体片段最初是成对的Fab'片段，它们之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0034] 来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可以根据其恒定域的氨基酸序列分配为2种明显不同的类型之一，称为kappa(κ)和lambda(λ)。

[0035] 取决于抗体重链恒定结构域的氨基酸序列，可以将抗体分为不同的类别。完整抗体有五种主要类别：IgA, IgD, IgE, IgG和IgM，其中一些可以进一步分为亚类(同种型)，例如IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA和IgA2。对应于不同类别抗体的重链恒定结构域分别称为 α , δ , ϵ , γ 和 μ 。不同种类的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0036] “单链Fv”或“ScFv”抗体片段包含抗体的VH和VL结构域，其中这些结构域存在于单个多肽链中。优选地，使scFv形成抗原结合所需结构的Fv, VH和VL结构域。对于scFv的综述，参见Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol 113, Rosenberg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York, pp.269-315(1994)。

[0037] 当在本文中使用时，术语“高变区”是指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基(例如，轻链可变域中的残基24-34(L1)，50-56(L2)和89-97(L3)和重链可变域中的31-35(H1)，50-65(H2)和95-102(H3)；Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))，和/或来自“高变环”的那些残基(例如轻链可变域中的残基26-32(L1)，50-52(L2)和91-96(L3)和重链可变域中的

26-32 (H1), 53-55 (H2) 和96-101 (H3); Chothia和Lesk, J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。“框架”或“FR”残基是除本文所定义的高变区残基以外的那些可变域残基。

[0038] 出于治疗目的的“哺乳动物”是指被归类为哺乳动物的任何动物,包括人类,家养和农场动物,以及动物园,运动或宠物,例如狗,马,猫,绵羊,猪,牛优选地,哺乳动物是人类。

[0039] 术语“亲和纯化”是指通过通过亲和色谱柱洗脱物质来纯化物质。

[0040] 如本文所用,术语“ELISA”是指用于各种抗原的酶联免疫吸附测定(ELISA),包括SS的生物标记,包括基于比色法,化学发光法和荧光法的那些。ELISA已成功应用于血浆和尿液样品中少量药物和其他抗原成分的测定,无需提取步骤,并且操作简便。

[0041] 【第1部分:人类TAXILIN α 蛋白的单克隆抗体】

[0042] 通过与PTGLAB的合同服务生成了针对人类TAXILIN α 蛋白的鼠类单克隆抗体。用于产生Abs的重组TAXILIN α 蛋白是通过克隆构建的,该克隆含有插入到PET30a载体中的933 bp PCR产物(Genebank登录号:BC103823,克隆的cDNA区域:670-1602nt)。

[0043] 根据蛋白质印迹和ELISA的检测结果选择了两个杂交瘤细胞系,第1杂交瘤的CDR序列如下:

[0044] 重链:DNA序列(393 bp)

[0045] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0046] ATGAGAGTGCTGATTCTTTTGTGGCTGTTACAGCCTTTCCTGGTATCCTGTCTGATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTGGCCTGGTGAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTATGCCTGGAAGTGGATCCGGCAGTTCCAGGAAACAACTGGAGTGGATGGGCTACATAAGCTACAGTGGTAGCACTAACTACAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAGTTCTTCTGCAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTACAAGAGATGGGGTTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[0047] 重链:氨基酸序列(131个氨基酸)

[0048] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0049] MRVLLILLWLFATFPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWRQFPGNKLEWMGYISYSGSTNYPNLSKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCTRGGYWGQTSVTVSS

[0050] 轻链:DNA序列(399 bp)

[0051] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0052] ATGGATTACAGGCCAGGTTCTTATGTTACTGCTGCTATGGGTATCTGGTACCTGTGGGGACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGGTTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGCTATCCTCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

[0053] 轻链:氨基酸序列(133个氨基酸)

[0054] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0055] MDSQAQVLMLLLLWVSGTCGDIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPLTFGAGTKLELK第2杂交瘤的

CDR序列如下：

[0056] 重链：DNA序列(408 bp)

[0057] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0058] ATGGATTTTGGGCTGATTTTTTTTATTGTTGCTCTTTTAAAAGGGGTCCAGTGTGAGGTGAAGCTTCTC
GAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATCCCTGAAAGTCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCGATTTTTAGTAG
ATACTGGATGAGTTGGGTCCGGCAGGCTCCAGGGAAAAGGGCTAGAATGGATTGGAGAAATTAATCCAGATAGCAGTA
AGATAAACTATAACCCATCTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAAAATACGCTGTACCTGCAA
ATGGACAAAGTGACATCTGAGGACACAGCCCTTTATTGCTGTGCAAGACCGGAGGGCTACTGGTACTTGGATGTCTG
GGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0059] 重链：氨基酸序列(136 aa)

[0060] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0061] MDFGLIFFIVALLLKGVQCEVKLLESGGLVQPGGSLKVSAAASGFDFSRYSWVRQAPGKGLEWIGEI
NPSSKINYPSTLKDKEIISRDNKNTLYLQMDKVTSEDTALYCCARPEGYWYLDVWGAGTTTVSS

[0062] 轻链：DNA序列(393 bp)

[0063] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0064] ATGGGCATCAAAATGGAGTCACAGATTCAGGTCTTTGTATTCTGTTTCTCTGGTTGTCTGGTGTGAC
GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAACATCACCTGCAAGGC
CAGTCAGGGTGTGAGAACTGCTATAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGTTTTACTCGG
CATCCTACCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGCTTTCACCTTACCATCAGC
AGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTCTGTGCAACATTATAGTACTCCGTACACGTTTCGGAGGCGGGAC
CAAGCTGGAAATAAAA

[0065] 轻链：氨基酸序列(131个氨基酸)

[0066] 前导序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0067] MGIKMESQIQVFVFLWLSGVDGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVRTAIAWYQQKPGQSPK
LLFYSASYRYTGPDRFTGSGSFTAFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHYSTPYTFGGGTKLEIK

[0068] 【第2部分：评估TAXILIN α 蛋白的血清水平作为舍格伦氏综合征的诊断生物标志物】

[0069] 从10例确诊的SS患者和6例健康对照(“NC”)中收集血清样品，采用蛋白质印迹法评估TAXILIN α 蛋白的表达水平。如图1所示，通过蛋白质印迹评估SS中的TAXILIN α 蛋白质水平，并在表1所示数据中得到证实，所有10名SS患者的TAXILIN α 蛋白质水平都升高。用QuantityOne[®]一维分析软件(Bio-Rad)进行进一步分析，以测量WB中条带的强度并定义平均密度值(表1)。表2概述了该测定法的灵敏度和特异性。

[0070] 表1：TAXILIN α WB结果的平均强度值

[0071]

泳道	样品ID	平均密度值
1	NC1	126.82
2	NC2	78.37
3	NC3	79.95
4	NC4	59.95

5	NC5	65.63
6	NC6	99.75
7	SS1	172.52
8	SS2	196.20
9	SS3	133.55
10	SS4	174.81
11	SS5	123.95
12	SS6	160.14
13	SS7	168.82
14	SS8	164.35
15	SS9	203.30
16	SS10	237.30

[0072] 表2: TAXILIN α WB检测的灵敏度和特异性

[0073]	截止值定义	截止值	灵敏度	特异性
	平均值+1SD	110	100%	83%
	平均值+2SD	134	90%	100%

[0074] 【支持临床研究数据】

[0075] 【TAXILIN作为原发性舍格伦氏综合征中干眼分级的推定生物标志物】

[0076] 原发性舍格伦氏综合征 (pSS) 的发病机制与异常的B细胞活化有关, 导致产生过多的自身抗体和细胞因子网络异常。TAXILIN是一种细胞因子, 已被证明可以增强B细胞的增殖, 特别是生发中心B细胞的增殖。过表达人类TAXILIN α 的转基因小鼠可以在与患者相同的相对时间范围内发展出许多pSS临床特征。虽然在pSS患者的外周血白细胞中已显示出TAXILIN α 基因表达的上调, 但由于缺乏经过验证的测定方法, 到目前为止, 无法测量TAXILIN α 血清水平。在非SS干眼症 (NSDE), pSS, 疾病的患者和健康对照 (HC) 队列中, TAXILIN α 已被确定为生物标志物, 并且通过上调先天免疫激活和慢性自身免疫性B细胞激活来与作为pSS中公认的细胞因子的B细胞活化因子 (BAFF) 相关联。

[0077] 【方法】

[0078] 总共收集了181个新鲜血清样品, 并保存在-80 $^{\circ}$ C冰箱中。其中65个是符合舍格伦氏综合征综合症的2012ACR分级标准的pSS患者 (53.15 \pm 14.08岁), 20个是除SS以外的干眼患者 (44.85 \pm 11.39岁, NSDE), 50个是类风湿关节炎患者 (54.95 \pm 15.35岁, RA) 和46个是健康对照组 (43.49 \pm 14.57岁, HC) (参见表1)。通过定量蛋白质印迹分析评估TAXILIN α 的血清水平, 通过ELISA分析 (R&D System) 评估BAFF的水平。按照北京大学人民医院IRB委员会批准的方案对所有临床和实验室数据进行了审查。统计分析是通过Prism 6.0软件使用未配对的t检验进行的。

[0079] 表3: 研究组的基本临床特征

[0080]	组	总病例数	性别 (男性/女性)	年龄
	健康对照 (HC)	45	18/27	43.27 \pm 14.78
	舍格伦氏综合征 (SS)	65	2/63	53.15 \pm 14.08
	类风湿性关节炎 (RA)	50	17/33	53.68 \pm 15.26

非-SS干眼 (NSDE)	20	0/20	44.85 ± 11.39
---------------	----	------	---------------

[0081] **【结果】**

[0082] 如图2A和2B所示,用内部对照标准化后,HC组的血清TAXILIN α 水平的相对强度比为 2.13 ± 0.81 ,NSDE组为 2.11 ± 0.98 ($p=0.99$),pSS组为 2.92 ± 0.93 ($p<0.0001$),RA组为 2.47 ± 0.95 ($p=0.15$)。HC组的血清BAFF水平 (pg/ml) 为 323.56 ± 65.85 ,DE组为 355.21 ± 87.86 ($p=0.22$),pSS组为 455.94 ± 155.16 ($p<0.0001$),RA组为 448.38 ± 220.07 ($p=0.0002$)。

[0083] 如图3A、3B和3C所示,在<40岁的年龄段,HC组的TAXILIN α 血清水平为 2.26 ± 0.73 ,NSDE组为 2.21 ± 0.93 ($p=0.89$),pSS组为 3.48 ± 0.88 ($p=0.0003$),RA组为 3.28 ± 0.87 ($p=0.08$)。在40~60岁之间,HC组的血清水平为 2.08 ± 0.93 ,NSDE组为 1.93 ± 1.11 ($p=0.69$),pSS组为 2.83 ± 0.98 ($p=0.01$),RA组为 2.23 ± 0.76 ($p=0.87$)。对于60岁以上的年龄,HC组的血清水平为 1.93 ± 0.68 ,NSDE组为 2.56 ± 0.59 ($p=0.21$),pSS组为 2.76 ± 0.81 ($p=0.02$),RA组为 2.49 ± 1.04 ($p=0.12$)。

[0084] 如图4A和4B所示,在pSS患者中,TAXILIN α 的血清水平随着年龄的增长而降低(<40岁, 3.48 ± 0.88 ,40~60岁, 2.83 ± 0.98 , ($p=0.048$)和>60年, 2.76 ± 0.81 , ($p=.023$))。而BAFF的血清水平 (pg/ml) 随着年龄的增长而增加(<40岁, 414.22 ± 119.94 ,40~60岁, 406.22 ± 148.29 , ($p=0.87$),>60岁, 524.57 ± 159.46 , ($p=0.008$))。

[0085] 总之,血清TAXILIN α 水平的升高是SS与NSDE分级的关键细胞因子生物标志物。

[0086] 如所见的TAXILIN α 和BAFF以不同的方式工作以维持异常B细胞活化的是pSS患者。

[0087] 以上确定的诊断或辅助诊断舍格伦氏综合征的方法也可以在以下常规测定中进行以获得相同的结果:蛋白质印迹,免疫荧光测定,酶免疫测定,化学发光测定,流量细胞分析,线性免疫分析和免疫组织化学分析。

[0088] 尽管已经通过特定的实施例描述了本发明,但是常规的修改对于本领域技术人员而言将是显而易见的,并且这种修改旨在落入本发明的范围内。

序列表

<110> Shen, Long
 Suresh, Lakshmanan
 <120> 靶向人TAXILIN α 的单克隆抗体及其使用方法
 <130> 0-17-108P
 <140> US 15/952,768
 <141> 2018-04-13
 <150> US 62/486,126
 <151> 2017-04-17
 <160> 24
 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 1
 atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggatcct gtctgatgtg 60
 cagcttcagg agtcgggacc tggectgggtg aaaccttctc agtctctgtc cctcacctgc 120
 actgtcactg gctactcaat caccagtgat tatgcttgga actggatccg gcagtttcca 180
 ggaaacaaac tggagtggat gggctacata agctacagtg gtagcactaa ctacaacca 240
 tctctcaaaa gtcgaatctc tactactcga gacacatcca agaaccagtt cttcctgcag 300
 ttgaattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtacaagaga tgggggttac 360
 tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tca 393

[0001]

<210> 2
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 2
 Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Trp Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile
 1 5 10 15
 Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr
 35 40 45
 Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
 85 90 95
 Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Thr Arg Asp Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser
 130

<210> 3
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 3
 atggattcac aggcccaggt tcttatgta ctgctgctat gggtatctgg tacctgtggg 60
 gacattgtga tgcacagtc tccatctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 120

atgagctgca agtccagtcg gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttgccc 180
 tggtagcagg agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 240
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300
 atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagetat 360
 cctctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaa 399

<210> 4
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 4

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15
 Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala
 20 25 30
 Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60
 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80
 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
 115 120 125
 Lys Leu Glu Leu Lys
 130

[0002]

<210> 5
 <211> 408
 <212> DNA
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 5

atggattttt ggctgatttt ttttattggt gctcttttaa aaggggtcca gtgtgaggtg 60
 aagcttctcg agtctggagg tggcctgggt cagcctggag gatccctgaa agtctcctgt 120
 gcagcctcag gattcgattt tagtagatac tggatgagtt gggtcaggca ggctccaggg 180
 aaagggctag aatggattgg agaaattaat ccagatagca gtaagataaa ctatacgcca 240
 tctctaaagg ataaattcat catctccaga gacaacgcca aaaatacgct gtacctgcaa 300
 atggacaaag tgacatctga ggacacagcc ctttattgct gtgcaagacc ggagggctac 360
 tggtagctgg atgtctgggg cgcagggacc acggtcaccg tctctca 408

<210> 6
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 6

Met Asp Phe Gly Leu Ile Phe Phe Ile Val Ala Leu Leu Lys Gly Val
 1 5 10 15
 Gln Cys Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 20 25 30
 Gly Gly Ser Leu Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
 35 40 45
 Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60

Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Lys Ile Asn Tyr Thr Pro
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
 85 90 95
 Leu Tyr Leu Gln Met Asp Lys Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
 100 105 110
 Cys Cys Ala Arg Pro Glu Gly Tyr Trp Tyr Leu Asp Val Trp Gly Ala
 115 120 125
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 7
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 7

atgggcatca aaatggagtc acagattcag gtctttgtat tcgtgtttct ctggttgct 60
 ggtgttgacg gagacattgt gatgaccag tctcacaat tcatgtccac atcagtagga 120
 gacagggtca acatcacctg caaggccagt cagggtgtga gaactgctat agcctggtat 180
 caacagaaac caggacaatc tctaaacta ctgttttact cggcatccta ccggtacact 240
 ggagtccttg atcgcttcac tggcagtgga tctgggacgg ctttcacttt caccatcage 300
 agtgtgcagg ctgaagacct ggcagtttat ttctgtcagc aacattatag tactccgtac 360
 acgttcggag gcgggaccaa gctggaaata aaa 393

<210> 8
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 8

[0003]

Met Gly Ile Lys Met Glu Ser Gln Ile Gln Val Phe Val Phe Val Phe
 1 5 10 15
 Leu Trp Leu Ser Gly Val Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His
 20 25 30
 Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys
 35 40 45
 Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ala Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Phe Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr
 85 90 95
 Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 Glu Ile Lys
 130

<210> 9
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 9

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
 1 5

<210> 10
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 10
 Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 11
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 11
 Asp Gly Gly Tyr
 1

<210> 12
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 12
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

[0004] <210> 13
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 13
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 14
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 15
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 15
 Arg Tyr Trp Met Ser
 1 5

<210> 16
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 16
 Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Lys Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys
 1 5 10 15
 Asp

<210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 17
 Pro Glu Gly Tyr Trp Tyr Leu Asp Val
 1 5

<210> 18
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 18
 Lys Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ala Ile Ala
 1 5 10

<210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 19
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

[0005] <210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 20
 Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 21
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 21
 Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
 35 40 45
 Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Asp Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 22
 <211> 113

<212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 22
 Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110
 Lys

<210> 23
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 23
 Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Lys Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Lys Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Cys Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Glu Gly Tyr Trp Tyr Leu Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

[0006]

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 小鼠 (Mus musculus)
 <400> 24
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ala
 20 25 30
 Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Tyr
					85					90					95	
[0007]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100						105							

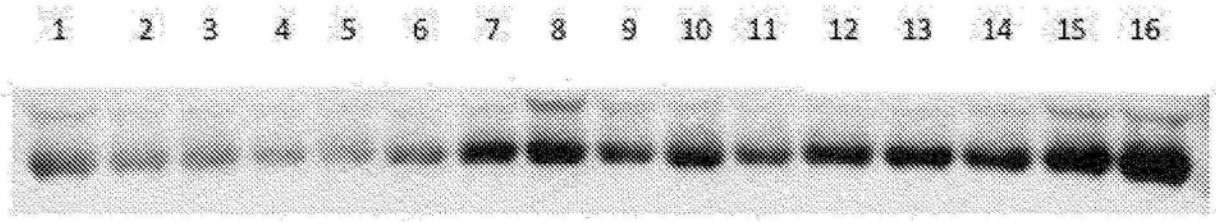


图1

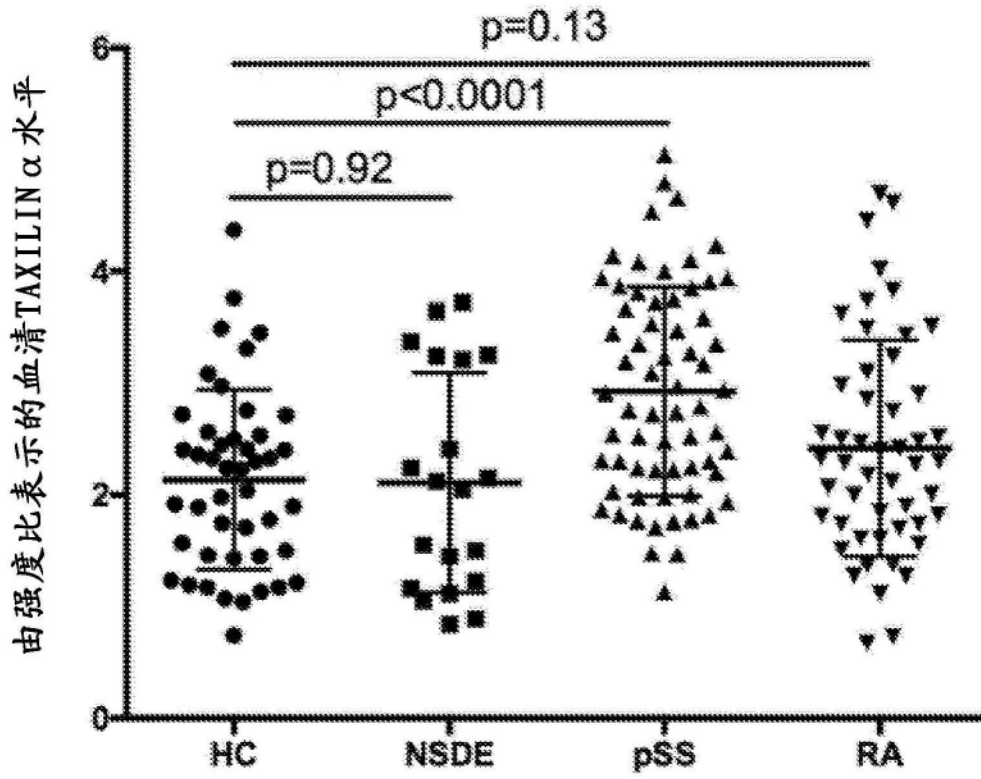


图2

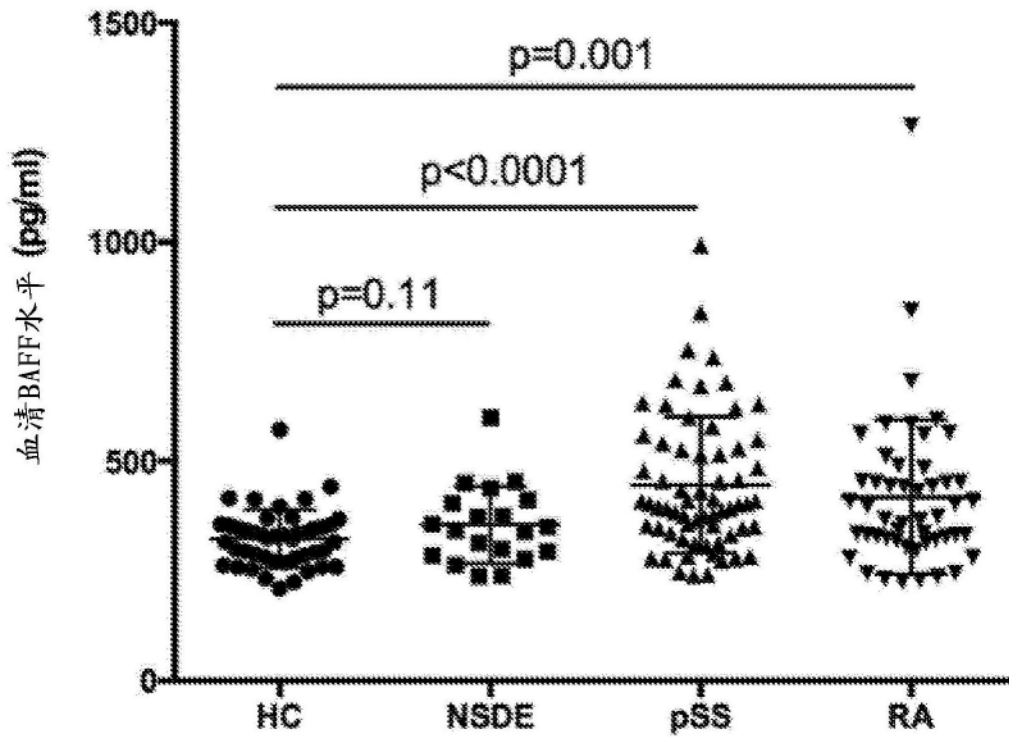


图2B

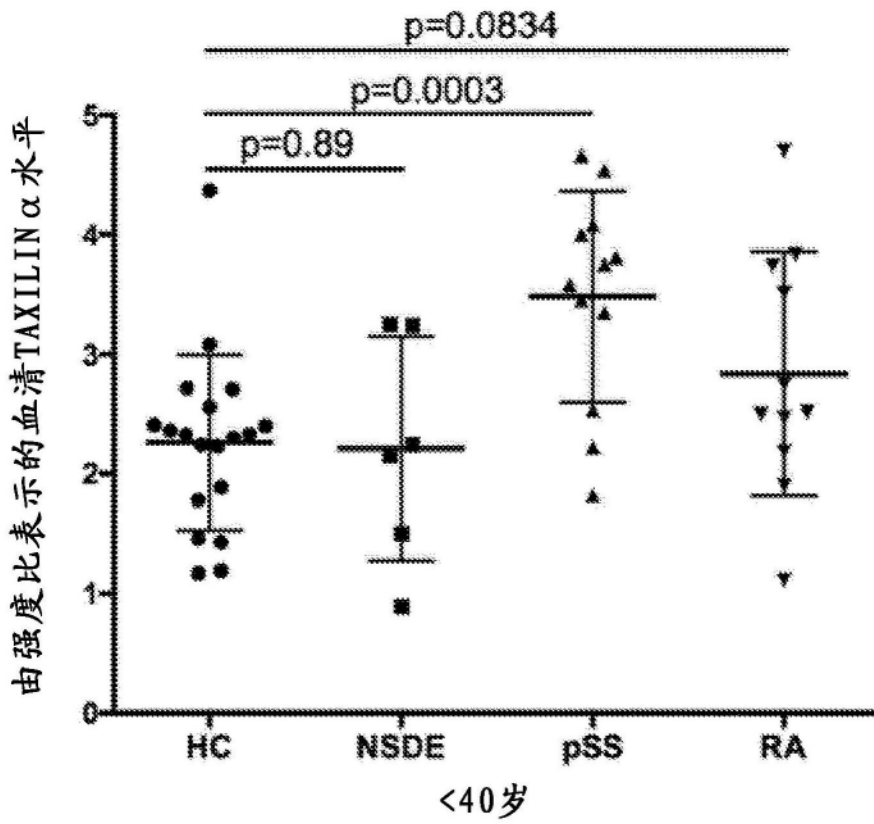


图3A

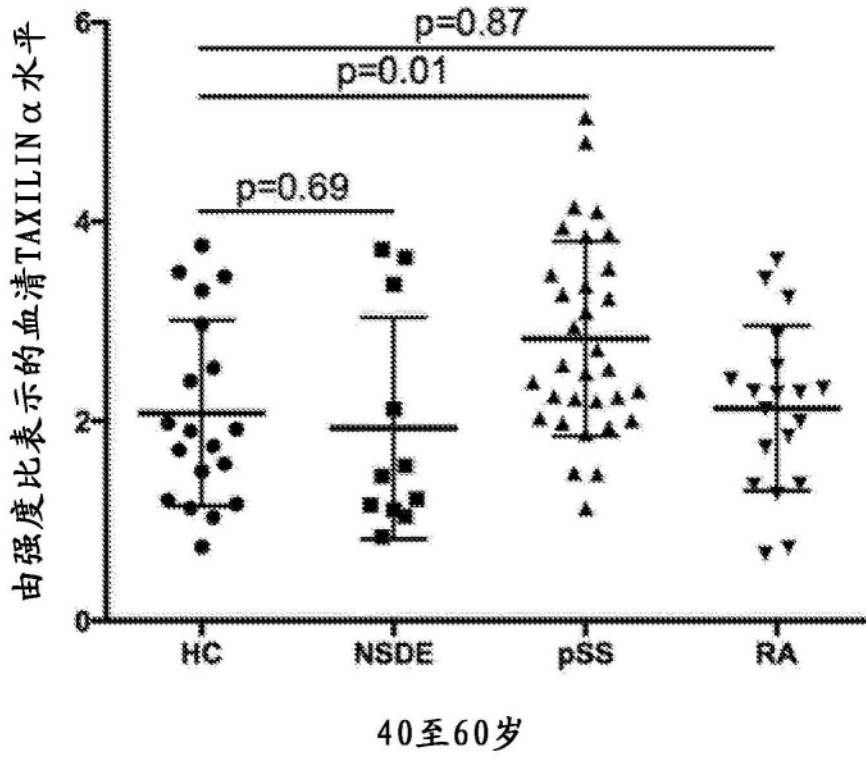


图3B

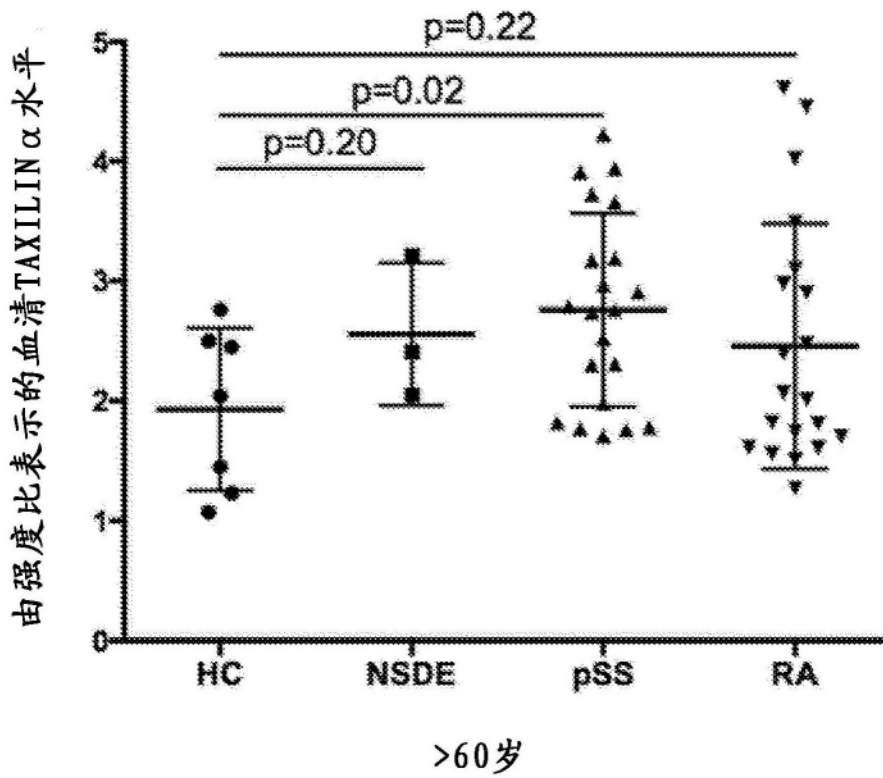


图3C

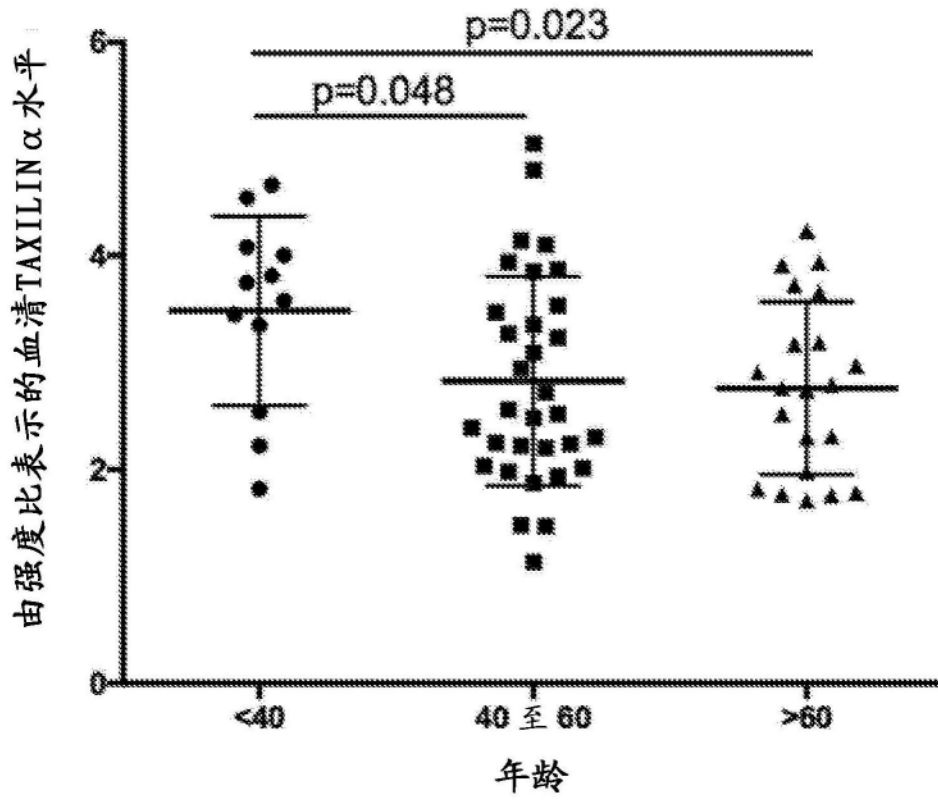


图4A

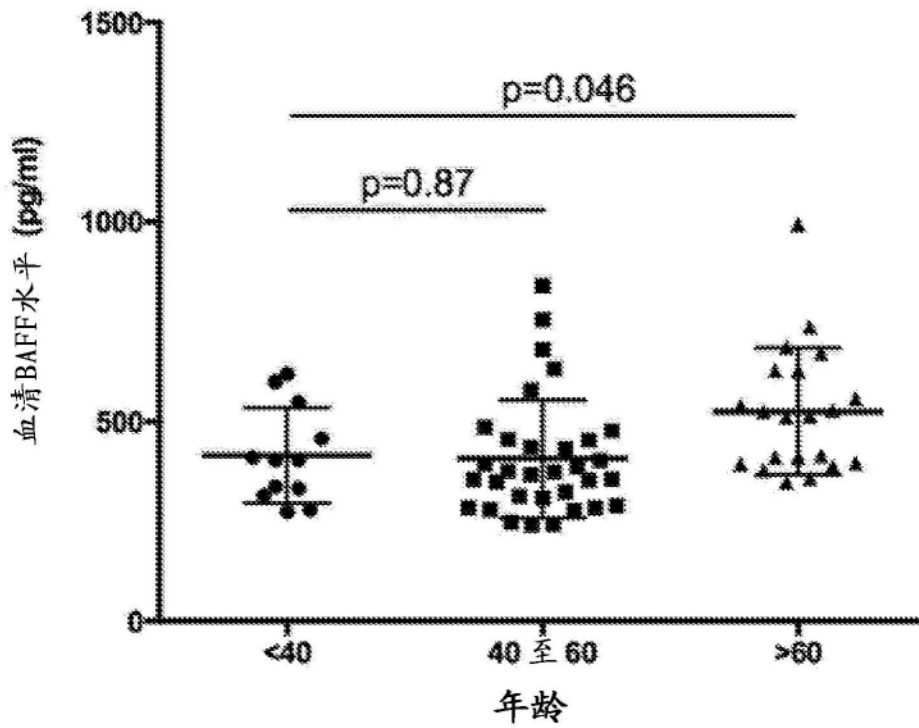


图4B